

ZUR PHARMAKOKINETIK VON ISONIAZID UND PROTHIONAMID

Die Blutspiegel nach getrennter und kombinierter Gabe
mit Diaminodiphenylsulfon im intraindividuellen Vergleich

Stefan K. M. Hülsmann

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553812_0062

Aus dem Zentralkrankenhaus Gauting

Direktor: Prof. Dr. H. Blaha

ZUR PHARMAKOKINETIK VON ISONIAZID UND PROTHIONAMID

Die Blutspiegel nach getrennter und kombinierter Gabe
mit Diaminodiphenylsulfon im intraindividuellen Vergleich

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilian-Universität
München

vorgelegt von
Stefan K. M. Hülsmann
aus
Koblenz

München 1975

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Blaha
Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner
Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 1. 1976



Herrn Prof. Dr. Blaha danke ich für die Überlassung
des Themas und die freundliche Förderung während
dieser Arbeit

Herrn Dr. Dr. Benkert und Herrn Dr. Neiss danke
ich für die grosszügige Diskussionsbereitschaft

Inhalt

1.	<u>Einleitung</u>	Seite	1
2.	<u>Methodik</u>		4
2.1	Material und Abkürzungen		4
2.2	Bestimmungsmethoden		5
2.2.1	Aufarbeitung der Blutproben		5
2.2.2	INH-Bestimmung		5
2.2.3	PTH-Bestimmung		9
2.3	Probanden und Applikation		14
2.4	Blutabnahme		15
3	<u>Ergebnisse und Diskussion</u>		16
3.1	Meßdaten		16
3.2	Diskussion der Blutspiegel ohne Modellannahmen		27
3.2.1	INH-Kurven		27
3.2.2	PTH-Kurven		30
3.3	Diskussion der Blutspiegel anhand pharmakokinetischer Modelle		32
3.3.1	Das BATEMAN-Modell		32
3.3.2	Das NEISS-Modell		34
3.3.3	Anwendung der Modelle		35
3.3.3.1	Eliminationshalbwertszeit		41
3.3.3.2	Fiktive Anfangskonzentration und Bioavailability		45
3.3.3.3	Doppeldosisgabe		50
3.4	Therapeutische Anwendung		51
3.5	Nebenwirkungen der Pharmaka		53
3.6	Simulierung am Analogrechner		54
3.6.1	Die Schaltungen der Simulationsmodelle		54
3.6.2	Simulierte Plasmaspiegelkurven		55
4	<u>Zusammenfassung</u>		59
5	<u>English Summary</u>		61
6	<u>Literatur</u>		63
7	<u>Lebenslauf</u>		64

1 Einleitung

Isoniazid (INH), eines der ältesten, bekannten Tuberkulostatika, wird wegen seiner zuverlässigen antibiotischen Wirksamkeit und geringen Toxizität weltweit zur Behandlung der Tuberkulose angewandt. Durch die kombinierte Behandlung mit Streptomycin, Rifampicin, Ethambutol, Para-Aminosalicylsäure und Isoniazid kann eine Resistenzentwicklung weitgehend vermieden werden, gleichzeitig wird die therapeutische Wirksamkeit verbessert. Ethambutol und Rifampicin sind verhältnismässig teuer, so dass entsprechend der Empfehlung der WHO weiter nach wirksamen und billigen Tuberkulostatika gesucht wird.

Diaminodiphenylsulfon (DDS) und Prothionamid (PTH) sind ebenfalls als Chemotherapeutika gegen Mykobakterien wirksam, in bakteriologischen Versuchen konnte eine synergistische, antibiotische Wirksamkeit der drei Pharmaka INH, PTH und DDS nachgewiesen werden (URBANCZIK, persönl. Mitt. 1974). Die Untersuchung des pharmakokinetischen Verhaltens dieser drei Substanzen ist für die tuberkulostatische Therapie von grosser Bedeutung. Von INH ist bekannt, dass die Metabolisierung zu inaktiven Produkten beim Menschen genetisch kontrolliert wird und sich unterschiedlich phänotypisch manifestiert: man unterscheidet eine Schnell- und eine Langsam-Inaktivator-Gruppe (JENNE 1961, PETERS 1960). Die Bedeutung dieser unterschiedlich schnellen Inaktivierungen wird besonders deutlich durch die Untersuchung an kanadischen Eskimos, die zu 100 % Schnellinaktivierer sind: "The tuberculosis is most prevalent and remains an active threat, the prognosis of the patients is less favourable than that of the rest of the country, where only 30 % of the population are fast inactivators" (JEANES 1973).

Es zeigt sich immer mehr, dass die therapeutische Dosierung auf die individuelle Metabolisierung abzustimmen ist. Die Fläche unter der Blutspiegelkurve ist der Wirksamkeit, besser der "wirksamen Exposition", proportional (DOST 1954, 1958, BERCEA und BONCIOCAT, 1970). Das phänotypische Metabolisierungsmuster des INH lässt sich neuerdings auch bequem ohne genaue Kenntnis der Blutspiegelverläufe durch das Verhältnis Acetyl-INH zu Gesamt-INH im Urin feststellen (ELLARD et al. 1972, TII-TINEN et al. 1973). Weiterhin hat die Pharmakokinetik des INH in der Tuberkulosetherapie an Bedeutung gewonnen, seitdem die Interaktion der Pharmaka untereinander mehr in den Blickpunkt gerückt ist. Das klassische Beispiel für solche Interaktionen ist die Induktion hydroxylierender Enzyme - speziell des Cytochrom b_5 - der Lebermikrosomen durch Phenobarbital. Diese Induktion führt zu beschleunigtem Abbau von vielen Pharmaka (REMMER 1959). Über eine Verringerung der Parahydroxylierung von Diphenylhydantoin während INH-Therapie, die im Laufe weniger Wochen zu Intoxikationserscheinungen führte, berichteten KUTT et al. (1966). BELL und RIEMENSNIER (1957) beobachteten schon früher eine Hemmung der INH-Acetylierung in vivo und in vitro durch PAS. Dies konnte aber nur zum Teil bestätigt werden (PETERS J. H. 1960, MORSE und WIER, 1956). Kürzlich berichtete PETERS U. et al. (1974) über eine Verkürzung der Halbwertszeit von Digitoxin unter tuberkulostatischer Therapie mit INH, Rifampicin und Ethambutol. Wie hier, so ist auch in anderen Fällen der Mechanismus der Interaktion noch unklar.

Untersuchungen von biochemischen Interaktionen am Menschen müssen die grosse Variabilität der möglichen Blutspiegel berücksichtigen. So zeigt es sich auch bei INH,

daß unterdifferenzierte Summierung großer Fallzahlen wegen der bimodalen Verteilung der Halbwertszeit zu Fehlern führt. Daher sollten INH-Spiegel verschiedener Personen nicht zu einer "Durchschnittskurve" summiert werden, weil damit die wichtigsten pharmakokinetischen Bezüge verloren gehen. Statt statistischem, interindividuellem Vergleich mit großen Fallzahlen bieten die sorgfältigen Studien an wenigen Probanden den Vorteil, daß deren biologische Eigenschaften besser standardisierbar und die Blutspiegelverläufe besser reproduzierbar sind. Die Verbesserung von Standardisierung der Versuchsbedingungen und Reproduzierbarkeit durch Verfeinerung der Methodik ist eine der wichtigen Aufgaben der Pharmakokinetik. Bei dieser Standardisierung spielen neben Alter, Geschlecht, Körpergewicht und zurückliegenden Krankheiten auch Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, die gastrointestinale Motilität, allgemeine körperliche und seelische Verfassung eine Rolle. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren wird in der vorliegenden Studie die Interaktion von INH, PTH und DDS im intraindividuellen Vergleich an Hand der Plasma-Konzentrationsverläufe nach oraler Verabreichung untersucht.

2 Methodik

2.1 Material und Abkürzungen

Prothionamid und Diaminodiphenylsulfon wurden freundlicherweise von der Firma Saar-Stickstoff zur Verfügung gestellt.

INH zur Eichkurve: Neoteben^R Bayer "für Testzwecke".

Di-Kaliumhydrogen-Phosphat p.a. Merck 5101

Trinitrobenzolsulfonsäure, EGA-Chemie, Steinheim.

Methylisobutylketon zur Extraktionsanalyse, Merck.

Perhydrol 30 %, p.a. Merck.

Diäthyläther, Salzsäure, EDTA-Na₂, Äthylenglycolmonomethyläther und Hydrochinon: p.a. Merck.

INH Isoniazid

PTH Prothionamid

DDS Diaminodiphenylsulfon

MIK Methylisobutylketon

TNBS Trinitrobenzolsulfonsäure

VP Versuchsperson

HWZ Halbwertszeit

AUC area under the curve, Fläche unter der Kurve der Plasmakonzentrationen

ug Mikrogramm

ul Mikroliter

2.2 Bestimmungsmethoden

2.2.1 Aufarbeitung der Blutproben

Die Blutproben wurden in 4 ml-Monovetten (mit Heparin-Granula) abzentrifugiert, das Serum zu den Bestimmungen teils sofort verwendet, teils bis zur Analyse bei -20°C eingefroren, dabei wurde besonders darauf geachtet, daß keine Hämolyse eintrat. Lipämisches Serum beeinträchtigt die Messungen nicht.

2.2.2 INH-Bestimmung

Die Methode von DYMOND und RUSSEL (1970) wurde geringfügig verändert: statt mit Citrat-Vollblut wurde mit Citrat-Plasma gearbeitet, so daß keine Störungen durch Hämoglobin auftraten, und statt am Extinktionsmaximum wurde der Farbstoff im langwelligeren Teil der Absorption gemessen.

Die INH-Bestimmung wurde mit 0.5 ml Plasma ausgeführt, bei den Blutspiegeln der VP 1 - 5 als Doppelbestimmung zusätzlich mit 1 ml Plasma. Hier wurde der Mittelwert beider Bestimmungen genommen. Da sich aber zeigte, daß die Genauigkeit des Einzelergebnisses mit der Doppelbestimmung praktisch nicht verbessert werden konnte, wurde bei den VP 6 - 8 darauf verzichtet.

Methode:

Es werden 0.5 bzw. 1 ml (Doppelbestimmung) Plasma in ein Zentrifugengläschen pipettiert und mit 2.5 ml Phosphat-Lösung versetzt, so daß das Protein fein verteilt ausfällt. Nach gründlichem Mischen werden 0.75 ml der FBNS-Lösung dazugegeben, das Röhrchen nochmals gut geschüttelt und die Lösung mit 2 ml MIK überschichtet. Die Probe steht dann 15 Minuten im Dunkeln, wird danach 20 - 30 Sekunden kräftig geschüttelt und anschlies-

send zentrifugiert (5 Min., 2 - 3.000 RPM). Von der oberen Phase (Keton) werden mit einer Eppendorf-Pipette, deren Spitze mit einem kleinen, 20 cm langen Siliconschlauch verlängert ist, etwa 1 ml in eine 1-cm-Glas-küvette abgenommen. Die Küvette muß im Küvetten-Schlitzen des Photometers fest arretiert sein und darf während der ganzen Meßserie nicht berührt werden, denn das Wackeln der Küvette kann die Extinktion um 5 - 10 mE verändern. Nach der Messung wird die Lösung vorsichtig herauspipettiert und verbliebenes Restvolumen möglichst vollständig abgesaugt. Der Nullpunkt (Extinktion gegen Luft) wird vor und nach jeder Einzelmessung kontrolliert.

Auswertung:

Der Extinktionswert jeder Probe setzt sich zusammen aus dem Wert des farbigen TNBS-INH-Komplexes und einem Basiswert, der eine Konstante und eine Variable enthält. Die Extinktion der Küvette und des Ketons ist konstant und beträgt je nach Küvettenlage 35 - 45 mE. Durch Fixierung der Küvette wird dieser Wert konstant gehalten. Als Variable kommen extrahiertes, nicht umgesetztes TNBS hinzu, dessen Anion im Bereich von 450 bis 470 nm ein Extinktionsmaximum hat und einige nicht definierte Substanzen, die mitextrahiert werden. Dieser variable Teil der Basisabsorption beträgt bei der angegebenen Methode ca. 2 - 3 mE und ist unabhängig von der Versuchsperson. Aus diesen Gründen wurde darauf verzichtet, bei jeder Probe die "blanks" (Blindwert für: Serumextraktion ohne TNBS, Wasserextraktion mit TNBS) zu bestimmen, sondern es wurden von den Extinktionen der Proben einer Blutspiegelserie die am Anfang abgenommene, zugehörige "Null-Probe" (Serum vor INH-Gabe) subtrahiert. Dies ergibt den wahren, INH-abhängigen Extinktionswert der Probe.

Spektrum:

Der TNBS-INH-Komplex zeigt eine breite Absorption vom UV bis etwa 600 nm. Eine der Konzentration des Komplexes proportionale Bande befindet sich bei 475, die weiteren in der Extinktion sehr variablen Banden bei 450 - 460 nm und bei 425 nm sind wahrscheinlich auf unspezifische, variable Neben- oder Zersetzungsprodukte zurückzuführen. Sie verhindern genaue INH-Eichungen unterhalb 500 nm, so daß trotz erheblich geringerer Extinktion nur im seitlichen, langwelligen Anstieg der INH-TNBS-Bande gemessen werden kann. Aus praktischen Gründen (Eppendorf-Filter) wurde die Wellenlänge 546 nm gewählt, das Verhältnis der Extinktionen 480 zu 546 ist etwa 8 : 1.

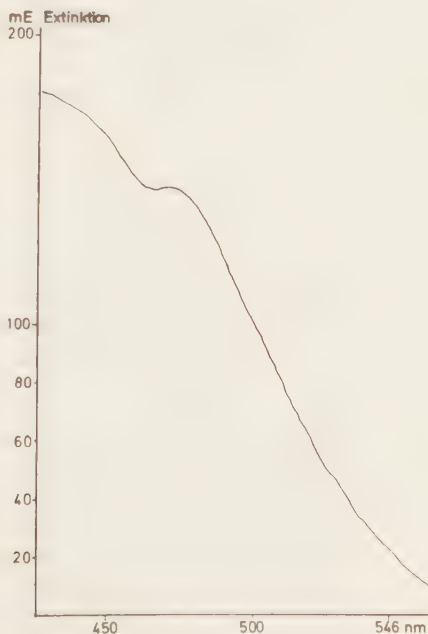
Abb. 1:

Spektrum des INH-TNBS-Komplexes

Konzentration: 1,5 µg INH/
ml Serum

Spektrophotometer: Cary 109

Referenz: MIK



Eichkurve:

Die Eichkurven wurden mit 5 verschiedenen Plasma-Proben gemessen. Zu 0.5 ml Plasma wurden zwischen 5 und 60 μ l INH-Lösung (0.1 mg/ml) mit einer Hamilton-Spritze pipetiert (INH: Neoteben für Testzwecke Bayer).

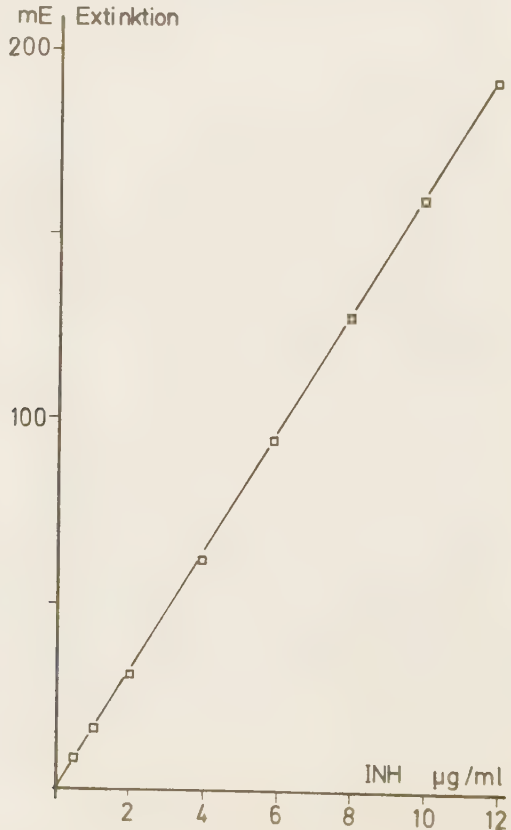
Proben mit 2 μ g/ml: Extinktion 31.8 ± 0.64 mE, $n = 5$

Proben mit 10 μ g/ml: Extinktion 159.4 ± 1.0 mE, $n = 5$

Als Mittelwert wurde allen Berechnungen die Extinktion 16.0 mE für die INH-Konzentration 1 μ g/ml zu Grunde gelegt.

Abb. 2:

INH-Eichkurve



Richtigkeit, Empfindlichkeit

Bei jeder Bestimmung einer Blutspiegel-Serie wurden 0.5 ml einer "Null-Probe" (Plasma ohne INH) mit 0.5 ug INH versetzt und mitgemessen. Aus diesen 12 Bestimmungen ergibt sich für die Konzentration von 1 ug/ml die Extinktion

$$15.93 \pm 0.86 \text{ mE} \quad n = 12$$

Das bedeutet, daß der Meßfehler (Standard-Abweichung) bei etwa ± 0.05 ug/ml liegt. Er rührt wohl hauptsächlich von der Schwierigkeit her, die Extinktion auf der Photometerskala auf 1 mE genau abzulesen.

Spezifität:

Die Methode erfaßt sowohl freies, als auch proteingebundenes INH, nicht die metabolisierten Produkte. P-Amino-Salicylsäure reagiert ebenfalls mit TNBS, wenn auch mit geringerem Extinktionskoeffizient und darf deshalb während der Versuche nicht appliziert werden.

2.2.3 PTH-Bestimmung, modifiziert nach PÜTTER (1964)

5 ml Plasma werden zweimal im Scheidetrichter mit je 5 ml Äther (peroxydfrei) extrahiert, die Ätherphase wird einmal mit 2,5 ml 0.05 n HCl/0.1 % EDTA- Na_2 ausgeschüttelt. Eine saubere Phasentrennung ist wichtig, weil Proteinverunreinigungen der Grenzfläche möglichst nicht in den Extrakt übergehen sollten.

1 ml der wässrigen Phase wird nach Zentrifugation (3 Minuten, 10.000 RPM) mit 50 ul einer 25%igen Hydrochinonlösung in Äthylenglycolmonomethyläther versetzt, geschüttelt, 5 - 10 Minuten stehen gelassen und dann photometriert (E_1). Anschliessend wird 0.05 ml 30%ige H_2O_2 -Lösung (Perhydrol) zugegeben und die Lösung nach 10, 15, 20 Minuten gemessen. Von der höchsten gemessenen Extink-

tion (E_2) wird die Extinktion nach Hydrochinonzugabe (E_1) subtrahiert und dann zur Eliminierung des Verdünnungsfehlers ein Wert addiert aus $0.05 \times (E_1 - \text{Küvettenleerwert})$.

Die Extinktion des Reaktionsproduktes $\text{PTH-H}_2\text{O}_2$ steigt innerhalb von 10 - 20 Minuten auf einen maximalen Wert an, der dann langsam wieder absinkt, wobei das Maximum umso später erreicht wird, je höher die Konzentration an PTH ist. Aus diesem Grund muß die Extinktion im 5-Minuten-Abstand zum Erfassen ihres Maximums gemessen werden (vgl. Abb. 3).

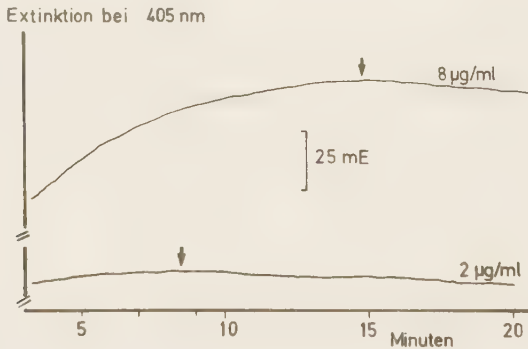


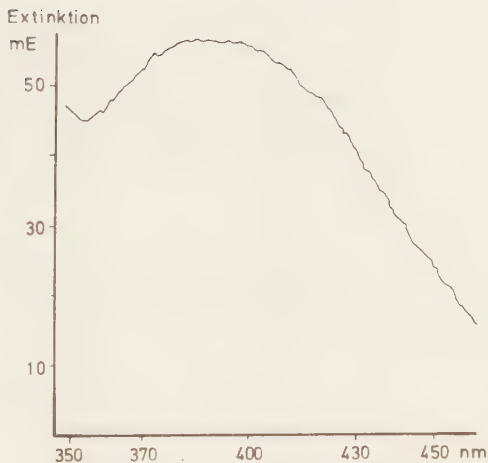
Abb. 3: Abhängigkeit der Extinktionszunahme von der Zeit nach H_2O_2 -Zugabe; der Pfeil zeigt das Maximum.

Spektrum:

Das Extinktionsmaximum des Komplexes liegt bei 390 nm, die Extinktion bei der Meßwellenlänge 405 nm (Eppendorf-Filter) ist um 6 % niedriger (Abb. 4).

Abb. 4:

Spektrum des
Reaktionsproduktes
PTH-H₂O₂
Konzentration: 1,5 µg/ml
Cary 109 - Spektro-
photometer
Referenz: Aqua bidest.



Eichkurve:

Um den Substanzverlust durch Extraktion zu ermitteln, wurden Eichkurven in Plasma mit Extraktion und in Wasser ohne Extraktion gemessen.

Für die Eichkurven ohne Extraktion wurden zu je 1 ml 0.05 n HCL/EDTA eine jeweilige Menge PTH-Eichlösung (50.0 mg PTH mit 20 ml DMSO als Lösungsvermittler auf 500 ml aqua bidest.) mit einer Hamilton-Spritze zugegeben. Eichkurven mit Extraktion wurden gemessen durch Zugabe der jeweiligen Menge PTH-Eichlösungen zu je 5 ml Plasma, Extraktion und Aufarbeitung wie oben beschrieben. Der Vergleich beider Eichkurven zeigt bei der Extraktion einen konzentrationsunabhängigen Substanzverlust von etwa 5 %. Die Eichkurven sind im Meßbereich linear und ergeben für die Konzentration von 1 µg PTH/ml:

mit Extraktion	40 mE
ohne Extraktion	42.5 mE

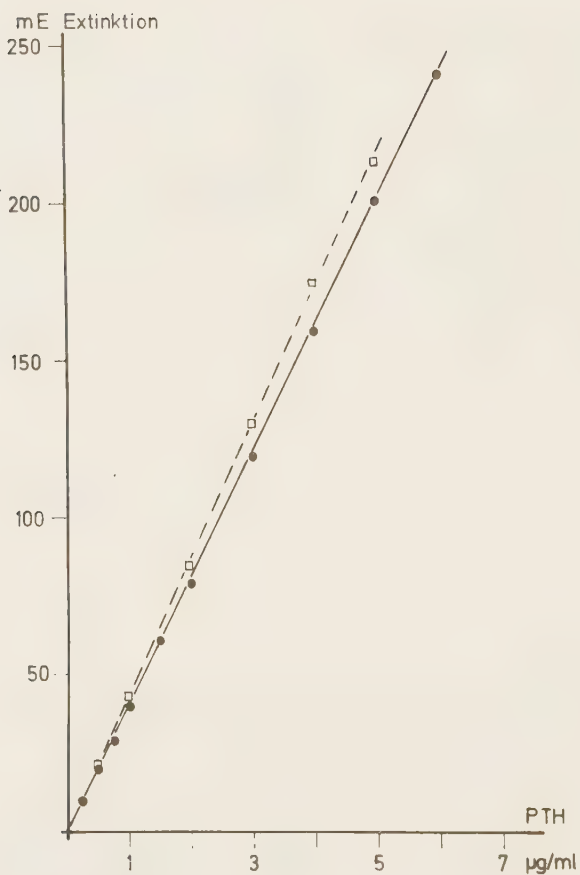


Abb. 5: PTH-Eichkurven

gestrichelt: Eichkurve ohne Extraktion

durchgezogen: Eichkurve mit Extraktion

Aus 6 Eichkurven mit Extraktion ergibt sich:

$$1 \text{ ug/ml} \hat{=} 39.5 \pm 1.2 \text{ mE} \quad n = 6$$

Empfindlichkeit:

Für die Berechnungen wurde für die Konzentration 1 ug PTH/ml der Mittelwert 40 mE zugrunde gelegt. Der Messfehler (Standardabweichung) ist im Messbereich praktisch nicht abhängig von der absoluten Substanzmenge und beträgt ± 0.03 ug/ml.

Richtigkeit:

Bei den Bestimmungen der PTH-Blutspiegel wurden 5 ml eines Plasmas ohne PTH mit 5 ug PTH versetzt und mitbestimmt, es ergab sich:

$$1 \text{ ug/ml} = 38.5 \pm 0.13 \text{ mE}, \quad n = 3$$

Spezifität:

Nach PÜTTER ist die Farbreaktion spezifisch für Alkyl-Derivate des Isothionicotinylamids, es werden keine Metabolite des PTH erfasst.

2.3 Probanden und Applikation

Die Plasmaspiegel wurden an acht jungen Frauen im Alter zwischen 22 und 27 Jahren gemessen. In allen Fällen waren anamnestisch und klinisch Gastrointestinaltrakt (Resorption), Leber und Niere (Ausscheidung) ohne Befund, Versuchspersonen 4 und 5 waren noch unbehandelte Tuberkulose-Patientinnen mit frischer münzgroßer Lungenkaverne.

Tab. 1

VP	Alter	Gewicht	Größe	Dosis
1	27 J.	53 kg	171 cm	175 mg
2	28	60	165	198
3	24	56	180	185
4	33	53	162	175
5	26	58	174	191
6	24	65	178	214
7	22	52	165	172
8	24	70	174	231

Appliziert wurden jeweils:

- | | |
|-------------------------|-------------------------|
| 1. Einzelpräparat | INH, Dosis 3,3 mg/kg KG |
| 2. Einzelpräparat | PTH, Dosis 3,3 mg/kg KG |
| 1. Kombinationspräparat | PTH, Dosis 3,3 mg/kg KG |
| | DDS, Dosis 1 mg/kg KG |
| 2. Kombinationspräparat | INH, Dosis 3,3 mg/kg KG |
| | PTH, Dosis 3,3 mg/kg KG |
| | DDS, Dosis 1 mg/kg KG |

Ein INH- und ein PTH-Versuch mit doppelter Dosis (6.6 mg/kg KG) wurde bei je einer Probandin durchgeführt.

Die Präparate bestanden aus den in eine Gelatine kapsel eingewogenen Reinsubstanzen INH, PTH, DDS, die morgens zwischen 8 und 9 Uhr eingenommen wurden, etwa 1 Stunde nach einem genormten Frühstück aus einem Brötchen, Butter, Tee. Ein zweites Frühstück war etwa 3 Stunden nach der Einnahme erlaubt. Zwischen den Gaben der Präparate wurde eine Pause von mind. 2 Tagen eingehalten. Alkohol- und Rauchgenuß waren sowohl am Vorabend als auch am Versuchstag nicht erlaubt.

2.4 Blutabnahme

Die Zeitpunkte der Blutabnahme richteten sich nach dem erwarteten Verlauf der Blutspiegelkurve, im variablen Anfangsteil wurde öfter Blut entnommen als im exponentiell abfallenden Eliminierungsteil. Bei den ersten VP wurde zu Anfang alle 15 Min., dann alle 30 Min. Blut entnommen, bis sich die Zeitpunkte 0.75, 1.5, 2.25, 3, 5, 7 Stunden nach Einnahme als besonders günstig herausstellten. Auf eine Venenverweil-Kanüle wurde nach ersten Versuchen verzichtet.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Messdaten

Im folgenden sind die Blutspiegel tabellarisch und graphisch dargestellt. Im einzelnen sind für jede VP enthalten: das angewandte Präparat, die zeitabhängige Plasmakonzentration (in ug/ml), die Fläche unter der Kurve von der 0. bis 7. Stunde (in ug/ml x h) und 3 Werte, die durch Anwendung des BATEMAN-Modelles erhalten wurden, nämlich die Zeit T_0 , die von der Medikamentengabe bis zum Abheben der BATEMAN-Funktion von der Zeitachse verstreicht (in Stunden), die fiktive Anfangskonzentration Y_0 (in ug/ml) und die Halbwertszeit der Eliminierung (Stunden).

1.1	INH	T	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7
		ug/ml	0.25	1.4	1.7	1.14	0.78	0.7	0.63	0.43	0.35	0.25	0.2	0.15	0.17	0.1
		Fläche: 3.75			T ₀ : 0.2	Y ₀ : 3.4	T _{1/2} : 1.4									
1.2	INH + PTH/DDS	T	0.75	1.5	2.25	3	5	7								
		ug/ml	0.95	2.05	1.4	0.88	0.43	0.28								
		Fläche: 5.34			T ₀ : 0.2	Y ₀ : 3.4	T _{1/2} : 1.8									
1.3	INH + PTH/DDS	T	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	7					
		ug/ml	0.85	1.18	1.15	0.8	0.6	0.35	0.35	0.25	0.17					
		Fläche: 3.68			T ₀ : 0	Y ₀ : 2.0	T _{1/2} : 1.8									
1.4	PTH	T	0.75	1.5	2.25	3	5	7								
		ug/ml	0.3	0.48	0.35	0.25	0.1	0.04								
		Fläche: 1.44			T ₀ : 0.1	Y ₀ : 1.0	T _{1/2} : 1.5									
1.5	PTH + DDS	T	0.75	1.5	2.25	3	5	7								
		ug/ml	0.07	0.75	0.5	0.38	0.18	0.1								
		Fläche: 1.9			T ₀ : 0.5	Y ₀ : 1.0	T _{1/2} : 2.0									
1.6	PTH + INH/DDS	T	0.75	1.5	2.25	3	5	7								
		ug/ml	0.25	0.85	0.65	0.45	0.3	0.2								
		Fläche: 2.52			T ₀ : 0.5	Y ₀ : 1.0	T _{1/2} : 2.6									
1.7	PTH 6.6 mg/Kg	T	0.75	1.5	2.25	3	5	7								
		ug/ml	0.15	1.05	0.9	0.23	0.15									
		Fläche: 3.09			T ₀ : 0.5	Y ₀ : 1.75	T _{1/2} : 1.6									

2.1 INH 6.6 mg/KG T 0.5 1 1.5 2 3 5 7
 ug/ml 3.13 4.08 4.55 3.45 2.25 0.7 0.2
 Fläche: 13.1 T₀: 0.5 Y₀: 7.7 T_{1/2}: 1.4

2.2 INH T 0.5 1 1.5 2 3 4 5 6 7 8
 ug/ml 0.05 0.08 0.15 1.0 1.5 1.0 0.5 0.33 0.2 0.15

2.3 INH T 0.25 0.5 0.75 1 1.5 2 2.5 3 4 5 7
 ug/ml 0 0 0.08 0.25 0.35 1.2 1.2 0.9 0.75 0.4 0.1
 Fläche: 3.28 T₀: 0.5 Y₀: 3.2 T_{1/2}: 1.4

2.4 INH + PTH/DDS T 0.5 1 1.5 2 3 5 6 7
 ug/ml 0.08 1.6 2.6 2.15 1.0 0.3 0.2 0.1
 Fläche: 6.05 T₀: 0.5 Y₀: 4.2 T_{1/2}: 1.6

2.5 INH + PTH/DDS T 0.5 1 1.5 2 2.5 3 3.5 4.5 5.5 6 8
 ug/ml 0 0.4 0.53 0.75 1.05 1 0.95 0.55 0.33 0.27 0.2
 Fläche: 3.62 T₀: 0.5 Y₀: 3.3 T_{1/2}: 1.7

2.6 PTH T 1.0 2 3.0 5.5 7
 ug/ml 1.05 0.6 0.35 0.13 0.1
 Fläche: 2.54 T₀: 0.2 Y₀: 1.6 T_{1/2}: 1.3

2.7 PTH + DDS T 0.5 1 1.5 2 4 5 7
 ug/ml 1.05 1.2 0.88 0.75 0.33 0.2 0.15
 Fläche: 3.5 T₀: 0.2 Y₀: 1.6 T_{1/2}: 1.7

3.1	PTH + INH/DDS	T	0.5	1	1.5	2	3	5	7
	ug/ml		0.4	0.78	1.15	0.8	0.63	0.38	0.18
	Fläche: 3.55				$T_0: 0.2$	$Y_0: 1.6$	$T_{1/2}: 2.2$		

3.2	INH + PTH/DDS	T	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6.5	8
	ug/ml		0.05	1	1.6	1.4	0.6	0.38	0.2	0.1	0.07
	Fläche: 3.23				$T_0: 0.8$	$Y_0: 2.5$	$T_{1/2}: 1.2$				
					$T_0: 0.8$	$Y_0: 1.8$	$T_{1/2}: 1.9$				

4.1	INH	T	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3	4	5	6	7	8
	ug/ml		0	0	0.0	0.05	0.6	3.5	2.85	2.35	1.7	1.25	1.0	0.65	0.45
	Fläche: 9.5				$T_0: 1.3$	$Y_0: 3.9$	$T_{1/2}: 2.3$								
4.2	INH + PTH/DDS	T	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	5	6	7	8		
	ug/ml		0	0.05	0.38	1.95	2.5	2.5	1.85	1.55	1.2	0.85	0.65		
	Fläche: 9.3				$T_0: 1.3$	$Y_0: 3.9$	$T_{1/2}: 2.6$								

P 5

1.1	INH	T	0.75	1.5	2.25	3	5	7	
		ug/ml	0.2	0.8	0.95	0.7	0.15	0.05	
		Fläche:2.4	T ₀ : 0.5 Y ₀ :2.9 T _{1/2} :1.0						
.2	INH + PTH/DDS	T	0.75	1.5	2.25	3	5	7	
		ug/ml	0.05	0.95	1.18	0.9	0.33	0.13	
		Fläche:3.55	T ₀ : 0.7 Y ₀ :2.9 T _{1/2} :1.4						

P 6

.1	INH	T	0.75	1.5	2.25	3	5	7	
		ug/ml	0.35	2.05	2.4	1.93	1.15	0.58	
		Fläche:9.05	T ₀ : 0.7 Y ₀ :4.3 T _{1/2} :2.1						
.2	INH + PTH/DDS	T	0.75	1.5	2.25	3	5	7	
		ug/ml	1.7	3.1	3.2	3.0	1.9	1.1	
		Fläche:15.25	T ₀ : 0.2 Y ₀ :4.3 T _{1/2} :2.9						
.3	PTH	T	1	2	3	4	5.5	7	
		ug/ml	0.57	0.57	0.45	0.3	0.2	0.1	
		Fläche:2.3	T ₀ : 0.3 Y ₀ :1.1 T _{1/2} :2.0						
.4	PTH + INH/DDS	T	0.75	1.5	2.25	3	5	7	
		ug/ml	0.27	0.63	1.05	0.85	0.6	0.4	
		Fläche:4.1	T ₀ : 0.3 Y ₀ :1.6 T _{1/2} :3.3						

7P 7

7.1	INH	T	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4.	5	7
		ug/ml	0.08	2.55	3.35	3.05	2.8	2.35	2.0	1.55	1.13
			Fläche:12.45	T ₀ : 0.4	Y ₀ :4.2	T _{1/2} :3.4					
7.2	INH + PTH/DDS	T	0.5	1	1.5	2	3	5	7		
		ug/ml	0.08	0.4	1.0	2.2	1.8	1.17	0.85		
			Fläche:8.0	T ₀ : 0.4	Y ₀ :3.0	T _{1/2} :3.8					
7.3	PTH	T	0.5	1	1.5	2	3	5	7		
		ug/ml	0.05	0.87	0.75	0.6	0.3	0.15	0.07		
			Fläche:1.625	T ₀ : 0.4	Y ₀ :1.1	T _{1/2} :1.6					
7.4	PTH + INH/DDS	T	0.5	1	1.5	2	3	5	7		
		ug/ml	0.1	0.2	0.5	0.87	0.5	0.25	0.15		
			Fläche:2.3	T ₀ : 0.4	Y ₀ :1.3	T _{1/2} :2.1					

VP 8

8.1	INH	T	0.5	1	1.5	2	3	4	7	8.5
		ug/ml	0.07	0.13	2.3	3.35	2.35	1.7	0.9	0.7
			Fläche:10.5		T ₀ : 0.5	Y ₀ :4.6	T _{1/2} :2.8			
8.2	INH + PTH/DDS	T	0.5	1	1.5	2	3	5	7	
		ug/ml	0.07	3.3	3.8	3.4	2.6	1.8	1.3	
			Fläche:15.0		T ₀ : 0.5	Y ₀ :4.6	T _{1/2} :3.4			
8.3	PTH	T	0.5	1	1.5	2	3	5	7	
		ug/ml	0.03	0.15	1.1	0.95	0.45	0.15	0.08	
			Fläche:2.18		T ₀ : 0.7	Y ₀ :1.85	T _{1/2} :1.2			
8.4	PTH + INH/DDS	T	0.5	1	1.5	2	3	5	7	
		ug/ml	0.03	1.75	1.93	1.4	0.75	0.33	0.25	
			Fläche:5.35		T ₀ : 0.5	Y ₀ :2.7	T _{1/2} :1.7			

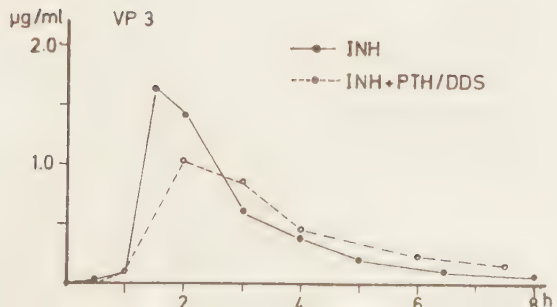
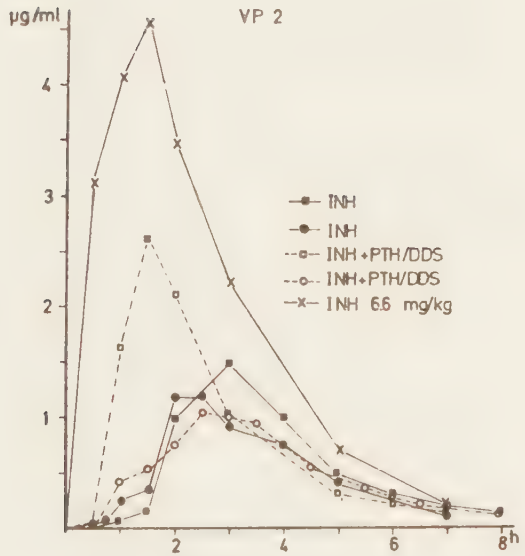
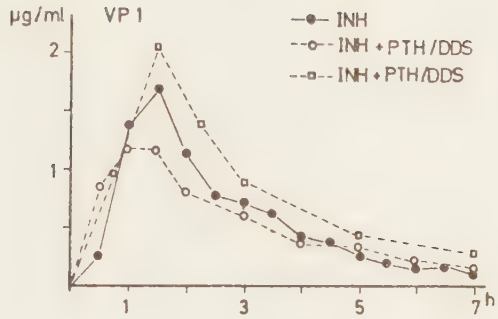


Abb. 6
INH-Plasmakon-
zentrationen
nach oraler
Gabe

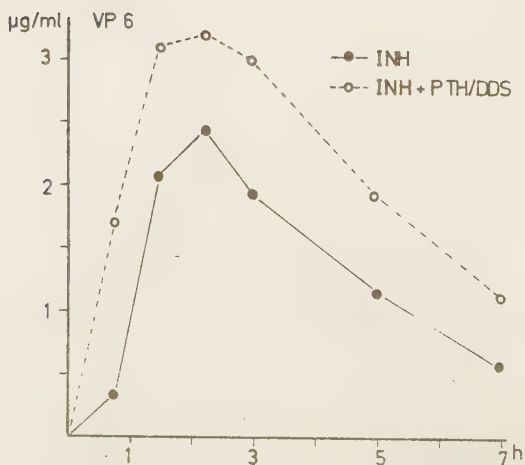
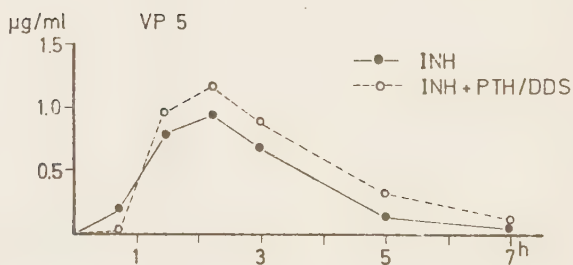
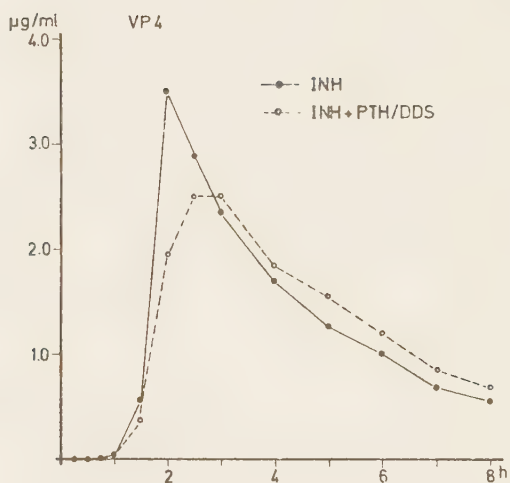


Abb. 7
INH-Plasmakon-
zentrationen
nach oraler
Gabe

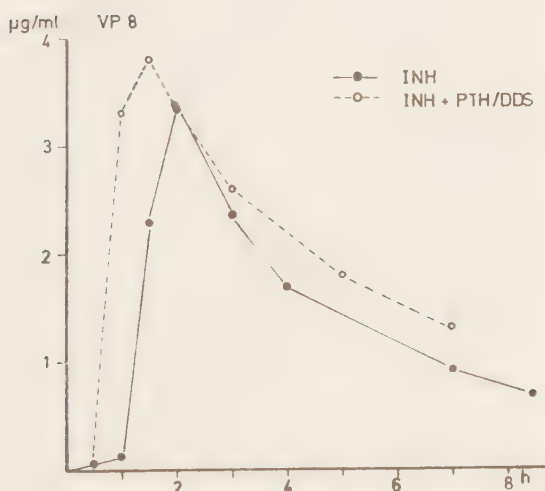
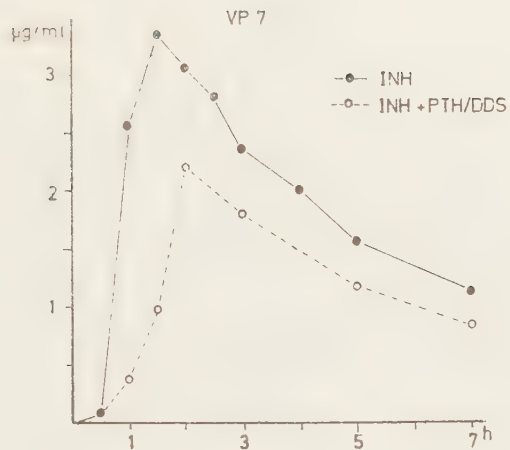
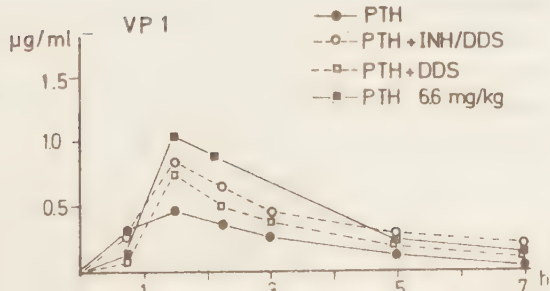


Abb. 8
INH- und PTH-
Plasmakonzentrationen nach
oralen Gabe



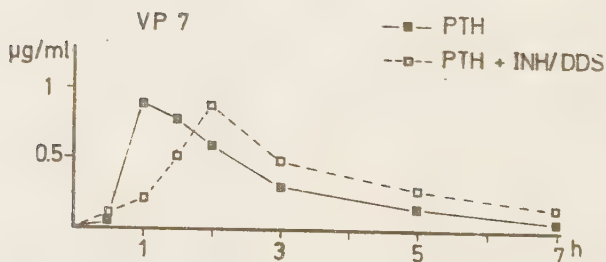
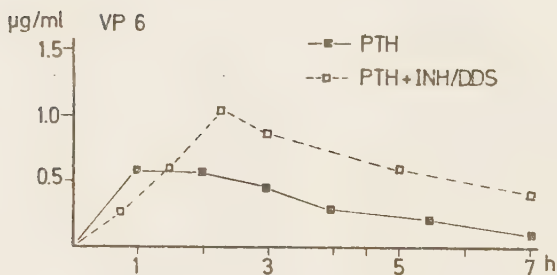
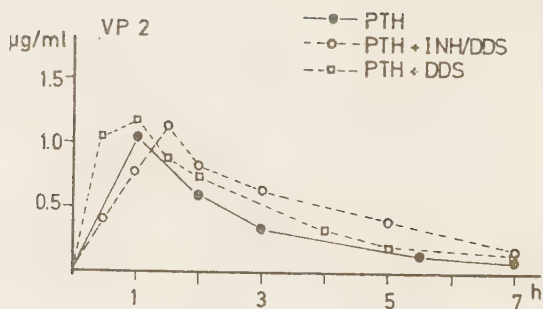
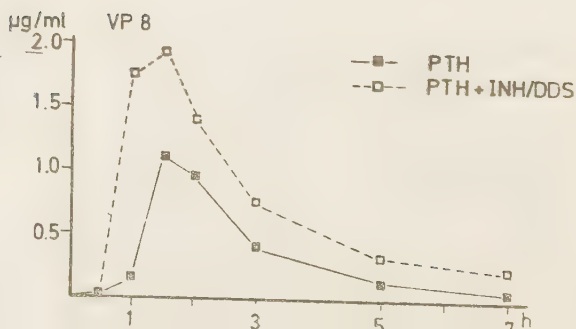


Abb. 9
 PTH-Plasmakon-
 zentrationen
 nach oraler
 Gabe



3.2 Diskussion der Blutspiegel ohne Modellannahmen

3.2.1 INH-Kurven

Wir teilen die Kurven ein in Resorptionsteil, Maximum und Eliminierungsteil. Der Resorptionsteil der INH-Kurven läßt 2 verschiedene Formen erkennen, je nachdem, ob der Spiegel 45 Minuten nach INH-Gabe angestiegen oder ob er noch in der Nähe der Null-Achse verblieben ist. Es zeigt sich in dieser qualitativen Betrachtung eine gewisse Abhängigkeit von der VP, nicht aber vom Einzel- oder Kombinationspharmakon des INH: trägere Resorption ist bei den VP 2, 3, 4, 5, evtl. 8, schnellere bei VP 1, 6, 7, (8) zu erkennen. Der intraindividuelle Vergleich von Einzel- und Kombinationsgabe spricht dafür, daß die Resorption des INH im Kombinationspräparat etwas früher einsetzt, so bei den VP 1, 2, 6, 8. Vor allem fällt auf: dort, wo die Resorption der Kombination nicht früher einsetzt, ist auch das Maximum niedriger als bei Gabe des Einzelpharmakons (VP 3, 4, 7, Ausnahme: VP 8). Durch dieses niedrigere Maximum ist also der Resorptionsverlauf auch flacher, so daß dann die beiden Kurven gleichen Anstieg zeigen. Eine Korrelation der Resorption mit anderen Faktoren wie Körpergewicht, Eliminierungsgeschwindigkeit besteht nicht. Der Resorptionsverlauf ist anfangs zögernd, beschleunigt sich aber dann so rasch, daß der Maximumteil des Blutspiegels 0,75 bis 1 Stunde nach gemessenem Resorptionsbeginn erreicht ist. Ausnahme ist VP 1, deren Resorptionsteil bis zu 2 Stunden dauert.

Die Maxima der INH-Kurven liegen zwischen etwa 1 und 4

ug/ml und sind meist nach 1 bis 2 Stunden erreicht. Natürlich bleibt fraglich, inwieweit das genaue Maximum mit dem Blutspiegelverlauf rekonstruiert wird, da in diesem Bereich die Kurvensteigung pro Zeit sich am schnellsten ändert. Die variablen Werte der erreichten Maxima sind nicht nur inter-, sondern auch intra-individuell auffallend, wie drei Blutspiegel der VP1 und 2 zu verschiedenen Zeiten zeigen: einmal mit INH, zweimal mit Kombination INH + PTH/DDS. Die Ursachen dieser unterschiedlichen Maxima trotz der eingangs genannten Standardisierung der Versuchsbedingungen, müssen im Bereich unbekannter, empfindlicher Veränderungen von Resorption und Verteilung gesucht werden. Daher ist eine Korrelation der Höhe des Maximums mit der Art des jeweiligen Pharmakons nicht möglich.

Im Eliminierungsteil der Blutspiegelkurven fällt auf, daß nach einer gewissen Zeit der Verlauf nach kombinierter Gabe den des Einzelpharmakons überkreuzt, falls sein Maximum nicht schon von vorneherein höher als das der Einzelgabe war. Daher ist ab der vierten Stunde bei kombinierter Gabe von INH/PTH/DDS der Blutspiegel höher (Ausnahme VP 7, VP 2: hier kreuzt die Kurve erst ab der sechsten Stunde). Dies läßt darauf schließen, daß die Eliminierung und Metabolisierung des INH in diesem Fall langsamer verläuft als im Einzelpräparat, so daß selbst dann, wenn das Maximum geringer ist, der Blutspiegel der siebten Stunde höher ist, wie in der Abb.13 zusammenfassend gezeigt ist.

Ein wichtiger Vergleichsparameter, der die Variabilität von Resorptionsteil, Maximum und Eliminierungsteil zusammenfaßt, ist nach dem DOST'schen Prinzip die "Fläche unter der Kurve" (AUC): die Gesamtfläche unter der Konzentrationskurve ist derjenigen Stoffmenge proportional, mit der das System belastet wurde, denn die Fläche ist

nur abhängig von der im Blut erschienenen Gesamtdosis und der totalen Clearance (Volumen x Eliminierungsgeschwindigkeit) und unabhängig von der Art und Geschwindigkeit der Aufnahme ins Blut (DOST 1954, 1950, BERCEA und BONCIOCAT, 1970). Bei gleicher Eliminationsgeschwindigkeit sind also jeweils die Dosen proportional ihrer AUC. Bei gleichen Dosen sind die AUC der Eliminationsgeschwindigkeit umgekehrt proportional. Die AUC sind im vorliegenden Fall allerdings weniger aussagekräftig: erstens kann nicht die Gesamtfläche bestimmt werden, sondern nur diejenige zwischen 0. und 7. Stunde, so daß bei einigen Patienten (VP 4, 6, 7, 8), deren Spiegel zur 7. Stunde noch um 1 $\mu\text{g/ml}$ liegt, zu kleine Flächen ermittelt werden. Zweitens ließ sich oben schon quantitativ herleiten, daß weder die Eliminierungsgeschwindigkeiten, noch die im Blut erscheinenden Mengen inter- und intraindividuell gleich sind, wie dies unten auch noch mittels der durch das BATEMAN-Modell ermittelten fiktiven Anfangskonzentration deutlicher wird. Drittens sind besonders für die Flächenbestimmung möglichst viele Werte an den Zeitpunkten schnell sich ändernder Plasmakonzentrationen notwendig. Bei weiter auseinanderliegenden Werten wurde hier eine Art "Extrapolation", weniger exakt als plausibel, durchgeführt, wobei der Kurvenzug geschwungen nachgezeichnet wurde. Auf diese Weise läßt sich mittels der Fläche nur der Trend zur größeren AUC des Kombinationspräparates zeigen (krasse Ausnahme: VP7). Die geringere Eliminierungsgeschwindigkeit gibt also über alle Variationen der Resorption und der Maximumhöhe den Ausschlag zur Vergrößerung der Fläche. Die nur bis zur 7. Stunde bestimmten, noch stark erhöhten Blutspiegel der VP 4, 6, 8 würden bei Verlängerung des Eliminierungsteils diesen Trend noch verstärken, nicht einschränken.

Tab. 2

AUC (Fläche unter der Kurve) in [ug/ml x h]

VP	INH	INH + PTH/DDS	PTH	PTH + DDS	PTH + INH/DDS
1	3.75	5.34/3.68	1.44	1.9	2.52
2	4.25/3.28	6.05/3.82	2.54	3.5	3.35
3	3.22	3.28			
4	9.5	9.3			
5	2.4	3.55			
6	9.05	15.25	2.3		4.1
7	12.45	8.0	1.625		2.3
8	10.5	15.0	2.18		5.35

3.2.2 PTH-Kurven

Im Gegensatz zu INH, das an allen 8 VP gemessen wurde, sind für die PTH-Messungen nur 5 VP untersucht worden: VP 1, 2, 6, 7, 8. Die Kurven verlaufen im Vergleich zu den INH-Kurven unter sich gleichförmiger. Der Resorptionsverlauf ist nur bei VP 7 und 8 um rund 30 Min. verzögert, im intraindividuellen Vergleich fällt die langsame Resorption des kombinierten Präparates PTH + INH/DDS bei den VP 2, 6, 7 auf. Es läßt sich also kein Hinweis auf eine Resorptionsbegünstigung ablesen, wie bei den INH-Kurven. Die Maxima liegen für beide Präparatearten um 1 ug/ml und somit deutlich niedriger als die maximalen INH-Spiegel (Ausnahme: PTH VP 1: 0,5 ug/ml, PTH + INH/DDS der VP 8: 2 ug/ml). Vielleicht aufgrund des im Gegensatz zu den INH-Kurven uniformeren Kurvenverlaufes sind hier fast alle Maxima des Kombinationspräparates im Vergleich zu denen des Einzel-PTH erhöht. Der Eliminierungsteil der Kombinationskurven liegt regelmäßig über denen des Einzel-PTH, eine Beobachtung wie bei den INH-Kurven: auch hier also die Feststellung einer Verlängerung der Eliminationsgeschwindigkeit der Kombination PTH + INH/DDS. Zwei Kurven mit einer Teilkombination PTH + DDS (VP 1, 2)

zeigen, daß deren Verläufe zwischen denen des Einzel- und des Dreierpräparates liegen: ein Hinweis, daß bei der Veränderung der Eliminierung beide Pharmaka, DDS wie INH, additiv beteiligt sind. Die Plasmaspiegel nach sieben Stunden zeigen also (Abb. 14) ausnahmslos die deutliche Erhöhung bei Gabe des Kombinationspräparates, durchschnittlich eine Verdoppelung gegenüber der Einzelgabe. Ebenso deutlich ist die Erhöhung der AUC, wenngleich eine Verdoppelung nur bei den VP 6 und 8 erreicht wird. Die AUC der Präparate PTH + DDS liegen dazwischen und bekräftigen die obige These von der additiven Interaktion INH + DDS.

3.3 Diskussion der Blutspiegel anhand pharmakokinetischer Modelle.

3.3.1 Das BATEMAN-Modell

Die BATEMAN-Funktion ist die Lösung zweier Differentialgleichungen und beschreibt ein Zweikompartiment-Modell (GLADKE, von HATTINGBERG): das Pharmakon im Kompartiment A mit der Konzentration a geht mit der Geschwindigkeitskonstanten k_1 in das Kompartiment B über, in der es in der Konzentration b vorliegt und wird dann aus dem Kompartiment B eliminiert mit der Geschwindigkeitskonstanten k_2 . Die Reaktionsgeschwindigkeiten sind 1. Ordnung und lauten

$$(1) \quad \frac{d[a]}{dt} = -k_1 \cdot [a] \quad [a]_0 = 1$$

$$(2) \quad \frac{d[b]}{dt} = +k_1 \cdot [a] - k_2 \cdot [b] \quad [b]_0 = 0$$

in unserem Modell bedeuten:

Kompartiment A: Gastrointestinal-Trakt

Kompartiment B: Blut, bzw. nach Resorption des Pharmakons
von ihm erreichbares Verteilungsvolumen

k_1 : Geschwindigkeitskonstante der Resorption (Invasionsgeschwindigkeit)

k_2 : Geschwindigkeitskonstante der Eliminierung des Pharmakons (Metabolisierung und Ausscheidung)

Kompartiment-Modell:



Die Randbedingungen bedeuten, daß zum Zeitpunkt 0 die Gesamtmenge des Pharmakons im Kompartiment A gefunden wird.

Die Auflösung dieses Systems von Differentialgleichungen führt zur BATEMAN-Funktion:

$$(3) \quad Y = Y_o \frac{k_1}{k_1 - k_2} (e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t})$$

Dabei ist Y_o definiert:

$$(4) \quad Y_o = \frac{D}{V}$$

Y_o = fiktive Anfangskonzentration

D = applizierte Dosis

V = wirksames Verteilungsvolumen

Aus diesem Gesetz ergibt sich, daß man bei Auftragung der logarithmierten Blutspiegelwerte gegen lineare Zeitwerte einen Kurvenverlauf erhält, bei dem der Eliminierungsteil sich einer abfallenden Geraden nähert, falls die BATEMAN-Funktion das pharmakinetische Verhalten hinreichend genau beschreibt. Diese abfallende Gerade ist bei genügend schneller Invasionsgeschwindigkeit (k_1) und unter der Bedingung

$$k_1 > k_2 \quad (\text{ab etwa } 5 : 1)$$

ungefähr gleich der Eliminierungsgeraden bei rascher intravenöser Verabreichung. Daher erhält man durch Extrapolation der Eliminierungsgeraden der oralen Dosis auf den Zeitpunkt $T = 0$ eine fiktive Anfangskonzentration, die derjenigen entspricht, die man bei intravenöser Verab-

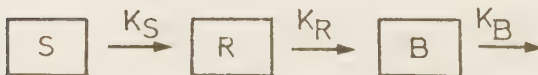
reichung der Dosis D in das Verteilungsvolumen V zum Zeitpunkt T_0 findet.

Das BATEMAN-Modell gibt aber die Verhältnisse der enteralen Resorption nur unvollkommen wieder, da die Annahme, daß die Gesamtmenge des Pharmakons im Zeitpunkt Null im Gastrointestinaltrakt gleichmäßig für die Resorption verfügbar ist gemäß einer Reaktion 1. Ordnung, nicht zutrifft. In der realen Resorptionskinetik ist die Steigung der Blutspiegelkurve im Nullpunkt Null und steigt dann stetig an, während die BATEMAN-Funktion eine von Null verschiedene Tangente im Ursprung hat, die dann stetig kleiner wird.

3.3.2 Das NEISS-Modell

Um das Modell den Bedingungen des realen anfänglichen Reaktionsverlaufes mehr anzugleichen, wurde eine lineare Erweiterung des BATEMAN-Modelles anhand eines Vorschlags von NEISS versucht (NEISS, persönliche Mitteilung): er geht aus von der Vorstellung eines zunächst vorhergehenden Transportes des Pharmakons aus einem Substratkompartiment S (nicht resorbierfähiger Magen-Darmabschnitt) zu einem Resorptionskompartiment R (Resorbierfähiger Magen-Darmabschnitt).

Kompartiment-Modell:



Die Geschwindigkeitskonstante der Invasion (k_1) der BATEMAN-Funktion ist also aufgeteilt in eine Konstante k_S und eine k_R . Die Differentialgleichungen lauten

$$(5) \quad \frac{d[s]}{dt} = -k_S \cdot [s] \quad [s]_0 = 1$$

$$(6) \quad \frac{d[r]}{dt} = k_S \cdot [s] - k_R \cdot [r] \quad [r]_0 = 0$$

$$(7) \quad \frac{d[b]}{dt} = k_R \cdot [r] - k_B \cdot [b] \quad [b]_0 = 0$$

3.3.3 Anwendung der Modelle

Die Anwendung des BATEMAN-Modells gestattet eine weitergehende Quantifizierung. Aber ist diese Anwendung gerechtfertigt? Der Resorptionsteil der Kurven zeigt deutlich den Unterschied gegenüber der Kinetik der BATEMAN-Funktion, eben weil die Resorption aus dem Gastrointestinal-Trakt nach einer Verzögerung ("Totzeit") erst langsam anläuft und sich dann steigert, während bei der BATEMAN-Funktion der Übertritt ins Blut nach einer Reaktion 1. Ordnung verläuft. Außerdem gestattet das BATEMAN-Modell keine Verzweigung mit langsamer Reaktionsgeschwindigkeit, etwa eine langsame Gleichgewichtseinstellung des intravasalen Pharmakons mit extravasalem und intrazellulärem Volumen.

Über beide generelle Beschränkungen der Anwendung des BATEMAN-Modells läßt sich aber im vorliegenden Fall eine Aussage gewinnen durch das halblogarithmische Auftragen der Blutspiegelkurve: es zeigt sich, daß alle Eliminierungsteile eine Gerade darstellen, also bei linearer Auftragung einer Exponentialfunktion gehorchen, wie es die BATEMAN-Funktion fordert. Der Resorptionsteil läßt sich dagegen vernachlässigen: kurz vor

Erreichen des Maximums ist die Resorption dann so rasch, daß die Kurvenform sich nicht mehr von einer raschen Invasion gemäß einer BATEMAN-Kinetik (Reaktion 1. Ordnung) unterscheidet. Dabei muß man die Totzeit T_0 von Pharmakongabe bis Ende des langsamen Resorptionsverlaufes als einen Zeitabschnitt betrachten, der vor Einsetzen der BATEMAN-Kinetik verstreicht. Der Zeit-Nullpunkt (T_0) der BATEMAN-Funktion wird also durch eine Art Extrapolation ermittelt: nämlich durch Verlängerung der raschen Resorption zurück zum Schnittpunkt mit der Zeitachse. Erst ab diesem Punkt beginnt die Modellkinetik.

Bei Verlängerung der Eliminierungsgeraden bis zu T_0 erhält man die fiktiven Anfangskonzentrationen. Sie weisen intraindividuell für die meisten INH- und PTH-Präparate ähnliche Werte auf, wie es bei Gabe der gleichen Dosis pro kg Körpergewicht und gleicher vollständiger Resorption und Verteilung erwartet werden kann. Dies ist ebenfalls wie die Linearität der Halblog-Eliminierungsgeraden eine Bestätigung der Anwendbarkeit des BATEMAN-Modelles.

Der zweite Einwand gegen die Anwendbarkeit ist hier ebenfalls schon geklärt: dadurch, daß die Eliminierungsgerade linear verläuft, ist eine Störung durch eine überlagerte Verteilungskinetik vom Zentralkompartiment Blut in andere extravasale Kompartimente ausgeschlossen. Bei genauere Betrachtung der Geraden zeigt sich aber doch zur Zeit des Maximums eine "Nase", eine Überhöhung über die Eliminierungsgerade hinaus, meist weniger deutlich, ausgeprägter aber bei VP 1, 7, (PTH + INH/DDS), VP 2, 3 (INH + PTH/DDS), VP 8 (beide Kombinationspräparate). Diese "Nase" rührt möglicherweise daher, daß die Verteilung des Pharmkons ins Gewebe aus dem Blutkompartiment langsamer ist als die Invasionsgeschwindigkeit, deshalb zu

einer zeitweiligen Erhöhung im Intravasat führt, aber schneller ist als die Eliminierung, so daß bei Metabolisierung das Nachströmen aus dem Gewebe so rasch verläuft, daß das Fließgleichgewicht hier nur von der Eliminierungshalbwertszeit abhängt. So ergibt sich für das INH eine fiktive Anfangskonzentration, die durch vollständige, schnelle Verteilung im Körper hervorgerufen wird. Interessant ist, daß die "Nase" bei den Kombinationspräparaten deutlicher als bei der Einzelgabe ist.

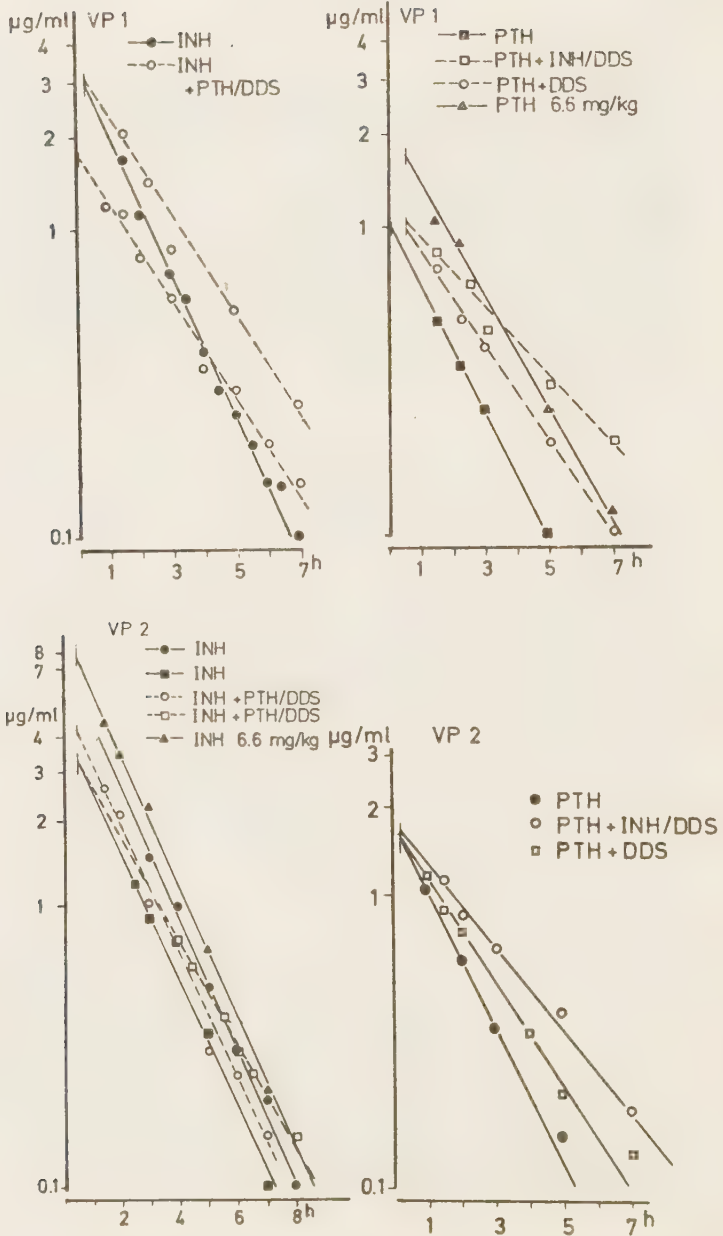


Abb. 10: Plasmakonzentrations-Verläufe im halblogarithmischen Maßstab

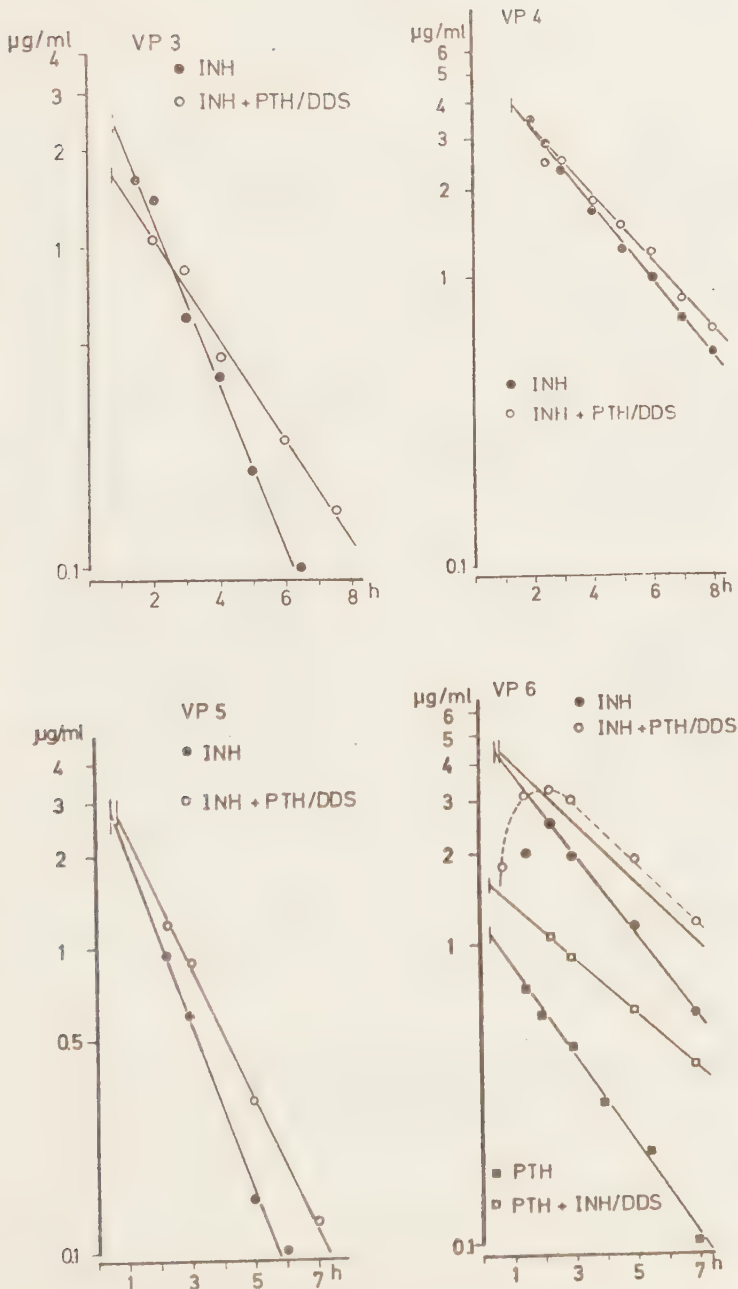


Abb. 11: Plasmakonzentrationsverläufe im halb-logarithmischen Maßstab

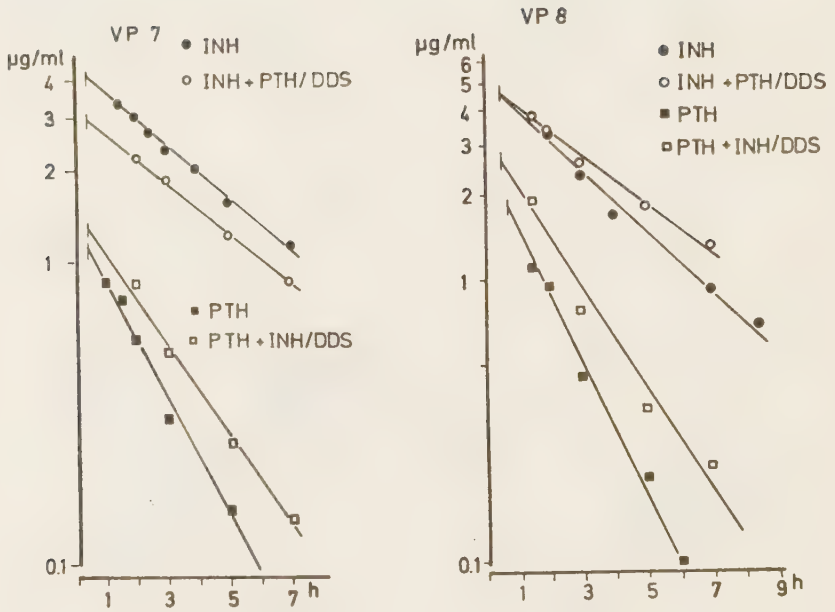


Abb. 12: Plasmakonzentrations-Verläufe im halblogarithmischen Maßstab

3.3.3.1 Eliminationshalbwertszeit

Die wichtigste Quantifizierung des Verhaltens der Plasmaspiegel ist die Ermittlung der Eliminationshalbwertszeit. Sie geht direkt aus der Steigung der Eliminierungsgeraden hervor, unter der Bedingung, daß die Invasion mindestens fünfmal rascher als die Eliminierung verläuft, da sonst durch die Superposition beider Verläufe keine reine Eliminierungskinetik beobachtet wird. Diese Bedingung ist hier erfüllt: die Halbwertszeit des entscheidenden, raschen Anstiegs der Invasion, die allerdings nur geschätzt werden kann, beträgt etwa 10 bis 15 Minuten, mit Ausnahme einiger PTH-Kurven (20 bis 30 Minuten)

Die oben erwähnte "Nase" ist in den wenig deutlichen Fällen kaum von der normalen Meßstreuung zu unterscheiden. Daher wurde die Schwerpunktgerade durch die Punkteschar zwar unter Berücksichtigung einer im halblogarithmischen Maßstab verschieden zu wichtenden Fehlergröße gelegt, aber unter Vernachlässigung des nicht-linearen Charakters der Werte im Bereich der "Nase", so daß eine einheitliche Eliminierungsgerade resultiert.

Tab. 3

VP	Halbwertszeit (n h)		
	INH	INH + PTH/DDS	Differenz
1	1.4	1.8, 1.8	0.4
2	1.4 (a), 1.3, 1.4	1.6, 1.7	0.3
3	1.2	1.9	0.7
4	2.3	2.6	0.3
5	1.0	1.4	0.4
6	2.1	2.9	0.8
7	3.4	3.8	0.4
8	2.8	3.4	0.6

Tab. 4

VP	Halbwertszeit (in h)			
	PTH	PTH + DDS	PTH + INH/DDS	Differenz
1	1.5, 1.6 (a)	2.0	2.6	1.05
2	1.3	1.7	2.2	0.9
6	2.0		3.3	1.3
7	1.6		2.1	0.5
8	1.2		1.7	0.5

(a) Dosis 6.6 mg/kg Körpergewicht

Die Halbwertszeiten lassen sich gut reproduzieren, wie die an VP 1 und 2 vorgenommenen Mehrfachbestimmungen beweisen, die Differenzen betragen maximal 0.1 h. Es ist aus der Literatur lange bekannt, daß je nach Metabolisierungsgeschwindigkeit von INH eine schnellinaktivierende und eine langsam inaktivierende Gruppe unterschieden werden kann. Von JENNE, J. et al. (1961), werden Halbwertszeiten angegeben von 3.18 ± 0.28 bis 1.05 ± 0.23 h, andere Autoren berichten von 0.98 - 2.65 h (BERCEA, O. und BONCIOCAT, V.N. 1970), 2 - 4 h (BENNET, W.M. et al. 1970). Nach WALTER und HEILMEYER sind die Halbwertszeiten nach oraler Gabe bei den schnellen Inaktivierern 60 - 100 Min. (in Europa 30 - 50 % des Gesamtkollektivs), bei Langsaminaktivierern 150 bis 240 Min. Danach sind im vorliegenden Fall zuzurechnen:

Schnelle INH-Inaktivierer	VP 1, 2, 3, 5
Zwischengruppe	VP 6
langsame INH-Inaktivierer	VP 4, 7, 8

Die Halbwertszeiten der fünf PTH-Probanden variieren nicht so stark wie die der INH-Ausscheider. Eine auffällige Übereinstimmung besteht zwischen den INH-

und den PTH-Eliminierungsgeschwindigkeiten bei den INH-Schnell-Inaktivierern und bei VP 6. Die INH-Langsam-Inaktivierer dagegen eliminieren das PTH schneller als das INH und zwar ebenso rasch wie die INH-Schnell-Inaktivierer. In diesem Zusammenhang muß die Frage der enzymatischen Metabolisierungswege angesprochen werden, ob bei Schnell-Inaktivierern INH- und PTH-Abbau und der PTH-Abbau der Langsam-Inaktivierer die gleichen Wege verläuft, und nur der INH-Abbau der Langsam-Inaktivierer andere verzögert.

Ein besonders wichtiger Hinweis auf diese Interaktion von INH- und PTH-Metabolisierung ergibt sich aus dem intraindividuellen Unterschied der Eliminierungshalbwertszeiten von INH- und PTH-Einzelpräparaten gegenüber den Kombinations-Präparaten. Ausnahmelos findet man die Eliminierungshalbwertszeit des Kombinationspräparates vergrößert. Die INH-Halbwertszeiten verlängern sich um durchschnittlich 30 Min. (0.49 Stunden, Streuung zwischen 0.3 und 0.8 h). Die Verlängerung der PTH-Halbwertszeiten ist ausgeprägter und beträgt durchschnittlich etwa 50 Min. (0.825 h mit einer Streuung von 0.5 bis 1.3 h). Hierbei ist es vielleicht ein Zufall, daß die beiden untersuchten INH-Langsam-Inaktivierer die niedrigsten Steigerungen der PTH-Halbwertszeit (je 0.5 h) aufweisen.

Diese einheitliche Halbwertszeitverlängerung ist der entscheidende Faktor für die Vergrößerung der Kurvenflächen und der 7-Stunden-Spiegel. Die Präparate PTH + DDS der VP 1 und 2 führen zu Halbwertszeiten, die zwischen der Einzel- und der Dreiergabe liegen, dies ist ebenfalls analog der Kurvenfläche der zugehörigen Blutspiegel.

Wenn nun IHN, PTH und DDS sich gegenseitig in ihrer Abbaugeschwindigkeit hemmen, wie dies aus den Daten geschlossen werden muß, so ergibt dies noch keinen Hinweis auf den Mechanismus: beschränkt man sich auf rein biochemische Mechanismen und läßt physikalisch-chemische Interaktionen (z.B. gegenseitige Diffusions- und Transportbehinderung, Eiweißbindung, Komplexbildung) außer Betracht, so sind vor allem zwei Möglichkeiten zu diskutieren: in Anbetracht der Unspezifität der zellulären "Entgiftungsreaktionen" und andererseits der relativen Ähnlichkeit beider Substratstrukturen ist an gleiche Metabolisierungswege beider Substanzen zu denken. Das Angebot eines zweiten konkurrierenden Substrats an eine bestimmte Enzym-Konzentration wird gemäß der Michaelis-Menten-Enzym-Kinetik zu einer Verminderung der Konzentration an freiem Enzym und damit der Umsatzgeschwindigkeit des ersten Substrates führen. Je nach Verhältnis der Michaeliskonstanten und Maximalgeschwindigkeiten ist also die Metabolisierungshalbwertszeit des ersten Substrats bei Zugabe des zweiten Substrats verlängert. Die Reaktionsordnung verändert sich nur dann, wenn durch hohe Substratkonzentrationen die Reaktionsgeschwindigkeit in der Nähe der Maximalgeschwindigkeit liegt. Die Reaktion erster Ordnung nähert sich dann einer Reaktion nullter Ordnung. Dies trifft im vorliegenden Fall nicht zu, denn die Verdoppelung der Dosis desselben Pharmakons von 3.3 auf 6.6 mg/kg führt nicht zu einer Halbwertszeitverlängerung.

Bei verschiedenem Metabolisierungsweg ist an eine kompetitive Hemmung des jeweiligen Substrat-Enzyms durch das andere Substrat zu denken: diese Möglichkeit ist nicht unwahrscheinlich in Anbetracht der Ähnlichkeit sowohl eben der Substratstrukturen, als auch der enzymatischen

Reaktionen (INH: Hydrolyse zur Säure, Acetylierung der Hydrazid-Gruppe, PTH: Hydrolyse zur Thiosäure, Acetylierung der Thioamidgruppe zu einem Diacylamin? Eine Analogie zur Hydrazonbildung des INH mit α -Ketosäuren ist für PTH biochemisch wohl nicht möglich). Die Symmetrie der Hemmung (PTH hemmt das INH, INH das PTH) spricht weder für noch gegen eine der beiden biochemischen Möglichkeiten. Einen Aufschluß über den zugrundeliegenden Mechanismus würde aber ein Experiment erlauben, das im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt worden ist. Eine schrittweise Erhöhung der Konzentration des konkurrierenden oder kompetitiven Partners sollte die Halbwertszeit des anderen Substrates weiter vergrößern und im Fall der Konkurrenz der Substrate schließlich zu einer Veränderung der Reaktionsordnung führen.

3.3.3.2 Fiktive Anfangskonzentration und Bioavailability

Die fiktive Anfangskonzentration Y_0 hat besonders bei i.v. und bei i.m.-Gabe eine Bedeutung, da die applizierte Gesamtdosis D auch im Blut erscheint: nach Gleichgewichtseinstellung mit dem vom Pharmakon erreichbaren Volumen ergibt sich durch Rückextrapolation der sofort einsetzenden Eliminierung diese Konzentration als $Y_0 = D/V$, sie ist also bei gleicher Dosis und gleichem Verteilungsvolumen konstant. Bei oraler Verabreichung kann die fiktive Anfangskonzentration ein Maß für die Bioavailability B werden, die "Verfügbarkeit" der oral gegebenen Dosis durch den Organismus, ausgedrückt als der Quotient resorbierte Dosis zu gegebener Dosis: D/D_0 . Ist das Verteilungsvolumen konstant, dann gilt:

$$(9) \quad B = D/D_0 = \frac{Y_0 \cdot V}{D_0} .$$

Y_0 des BATEMAN-Modelles wird ermittelt vom Zeitpunkt Null der Resorptionskinetik, bis zu dessen Beginn seit der Applikation die Zeit T_0 verstrichen ist. Dieses T_0 variiert zwischen 0 (VP 1, INH + PTH/DDS) und 1.3 h (VP 4). Eine Abhängigkeit des T_0 vom Pharmakon oder VP zeigt sich nicht. Die Y_0 -Werte der INH-Kurven liegen regelmäßig über denen der PTH-Kurven, eine Abhängigkeit von Einzel- oder Kombinationspräparat besteht nicht, sie sind im folgenden zusammengefaßt:

Tab 5 Y_0 (in ug/ml)

VP	INH	PTH
1	3.4, 3.4, 2.0	1.0, 1.0, 1.0
2	4.1, 3.2, 4.2, 3.3	1.6, 1.6, 1.6
3	2.5, 1.8	
4	3.9, 3.9	
5	2.9, 2.9	
6	4.3, 4.3	1.1, 1.6
7	4.2, 3.0	1.1, 1.3
8	4.6, 4.6	1.85, 2.7

Der Mittelwert der fiktiven Anfangskonzentration von INH ist mit 3.5 mg/ml mehr als doppelt so hoch wie der von PTH mit 1.45 mg/ml. Da INH, wie aus der Literatur bekannt ist (WALTER und HEILMEYER, 1965), vollständig resorbiert und im Körper verteilt wird, erwartet man bei der im Experiment gegebenen Dosis von 3.3 mg/kg Körpergewicht und vollständiger Gleichgewichtseinstellung mit dem gesamten Körperwasser eine Plasmakonzentration von 3.3 ug/ml. Dieser Wert stimmt mit dem obigen Y_0 -Wert von 3.5 mg/ml gut überein. Es ist unwahrscheinlich, daß bei den Resorptions- und Verteilungseigenschaften des INH dieser Wert zustande kommt etwa durch mangelhafte Resorption bei gleichzeitiger Anreicherung im Plasma. Man darf also darauf schließen, daß das INH im Einzel-, wie im Kombinationspräparat sowohl vollständig resorbiert wird, also eine

Bioavailability von 1 besitzt, als auch vollständig mit intrakorporaler Flüssigkeit ins Gleichgewicht gesetzt wird, so daß der theoretische Wert Y_0 erreicht wird. Abweichungen von diesem Wert werden sowohl nach höheren, als auch nach niederen Werten beobachtet. Sie sind in gewissem Grad individualspezifisch und erklären sich wohl durch individuelle Resorptions- und Verteilungsunterschiede.

Daß die PTH-Werte insgesamt (außer VP 8, PTH + INH/DDS) niedriger sind, läßt sich nur durch eine geringere Bioavailability erklären. Wenn man den unwahrscheinlichen Fall einer Anreicherung an eine biologische Struktur außerhalb der Blutbahn ausschließt, wäre die PTH-Bioavailability somit 0.45 im Gegensatz zu 1 für INH.

Die in 3.2 diskutierte Fläche AUC hängt neben der Halbwertszeit auch von Y_0 ab. In der graphischen Darstellung, Abb. 13, 14, ist Y_0 als dunkler Strich in den Balken der AUC eingezeichnet. Bei den INH-Spiegeln der VP 1, 3, 4, 7 ist die AUC des Kombinationspräparates nur wenig erhöht, bzw. sogar erniedrigt, hier sieht man aber die deutliche Erniedrigung der fiktiven Anfangskonzentration. Aus diesem Grund führt hier die Erhöhung der Halbwertszeit nicht zu einer Vergrößerung von AUC des Kombinationspräparates gegenüber der Einzelgabe (Ausnahme: VP 4, trotz gleichem Y_0 , erhöhte Halbwertszeit, erhöhten Blutspiegel in der 7. Stunde, ist die Fläche etwas erniedrigt wegen des später erreichten Maximums). Bei den PTH-Spiegeln der VP 6, 7, 8 laufen die Erhöhungen der Halbwertszeit und des Y_0 -Wertes parallel und führen zu besonders großen Flächen der Kombinationspräparate.

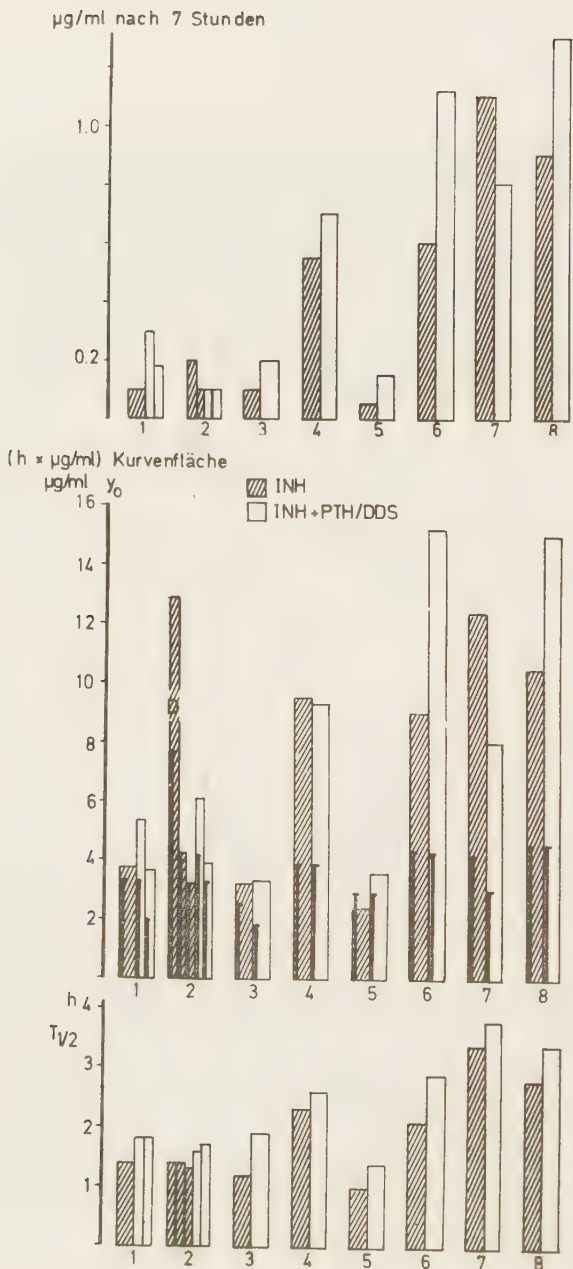


Abb. 13: INH Synopsis der Parameter; Eliminationshalbwertszeit, AUC, y_0 , Spiegel nach der 7. h
 D = Doppeldosisgabe, y_0 als schwarzer Strich in den Balken der Flächendarstellung eingetragen.

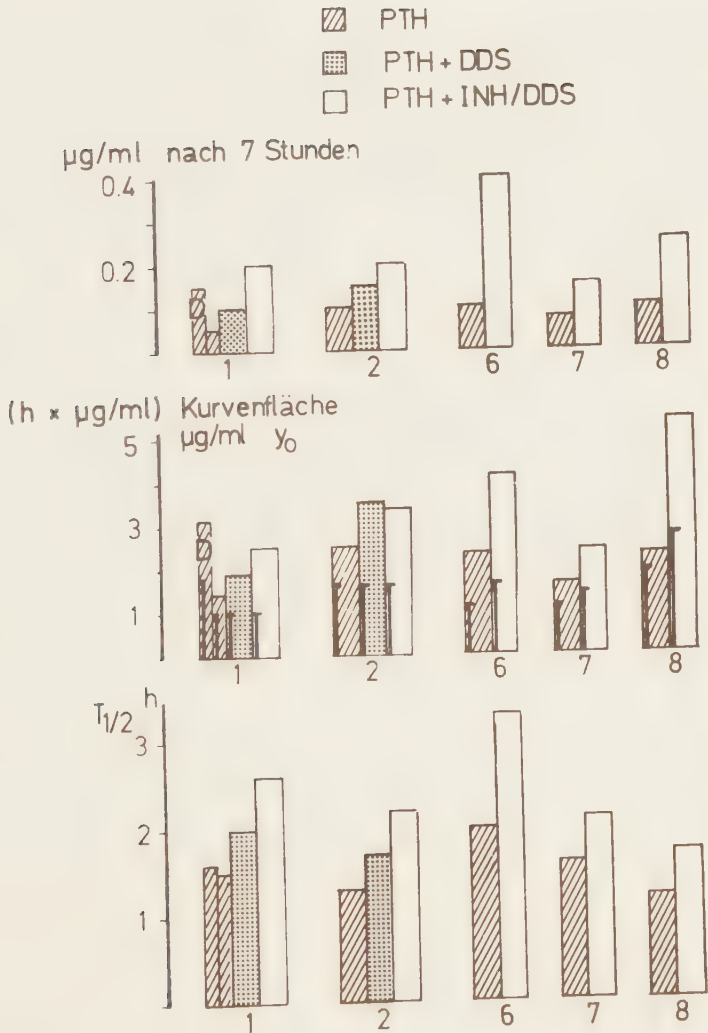


Abb. 14: PTH (siehe INH Abb. 13)

3.3.3.3 Doppeldosis-Gabe

Eine Bestätigung der Anwendung des BATEMAN-Modelles sieht man bei den beiden Spiegeln, die mit der Gabe von 6.6 mg PTH bzw. INH/kg gemessen wurden. VP 2 mit einem durchschnittlichen Y_0 des INH von 3.7 mg/ml zeigt bei der doppelten Dosis 7.7 mg INH/ml, also etwas mehr als die doppelte fiktive Anfangskonzentration gegenüber der Normaldosis. Die AUC steigt von durchschnittlich 3.75 (ug/ml · h) auf 13.1, der Blutspiegel nach der 7. Stunde ist nicht erhöht. Die fiktive Anfangskonzentration des PTH-Präparates steigt bei Verdoppelung der Dosis von 1.0 auf 1.75 ug/ml an, also nicht Verdoppelung wie beim INH, ebenfalls ein Hinweis auf die geringere Bioavailability. Demgegenüber zeigt die AUC, die sich mit 3.09 gegenüber 1.44 mehr als verdoppelt, gemäß der obigen Diskussion nur indirekt und nicht quantitativ zur Bioavailability hin. Der Blutspiegel nach der 7. Stunde hat sich etwa verdreifacht und beträgt 0.15 ug/ml.

3.4 Therapeutische Anwendung

Die therapeutische Wirksamkeit eines Medikamentes hängt von dem Verhältnis zwischen Konzentration und Kontaktzeit Bakterium/Pharmakon multiplikativ ab. Die Wirksamkeit, mit der das Pharmakon das ihm ausgesetzte Bakterium erreicht, die "wirksame Exposition" kann beschrieben werden durch die Differenz der Exposition E

$$E = \int_0^{\infty} c(t) dt = \frac{Y_0}{K_2}$$

(c = Konzentration als Funktion der Zeit)

minus der minimalen effektiven Hemmkonzentration (BERCEA und BONCIOCAT 1970, DOST, 1954, 1958). Diese "wirksame Exposition" wird repräsentiert durch die Fläche unter der Konzentrationskurve minus der Fläche, die durch die minimale effektive Hemmkonzentration festgelegt wird. Daher geht eine Vergrößerung der Fläche mit einer Vergrößerung der antibiotischen Wirksamkeit einher. Im vorliegenden Falle der Tuberkulostatika INH und PTH ließ sich als Resultat der pharmakokinetischen Untersuchung eine Vergrößerung von AUC, der Fläche unter der Plasmaspiegelkurve der Dreierkombination PTH + INH + DDS feststellen. Die Gabe dieser Dreierkombination erweist sich damit als wirksamer als eine Gabe der Einzelpharmaka bei gleicher Dosierung.

WALTER und HEILMEYER (1965) geben für reines INH einen minimalen antibiotisch wirksamen Plasmaspiegel (entspricht ungefähr der in vitro ermittelten minimalen Hemmkonzentration) von 0.2 µg/ml an. Dieser Wert wird nach Gabe von 3.3 mg/kg bei allen Schnell-Inaktivierern (VP 1, 2, 3,5) nach sieben Stunden unterschritten. Die

Langsam-Inaktivierer liegen noch erheblich darüber. Nach der klinisch üblichen Gabe von 10 mg/kg alle 24 h wird er im Falle der Schnell-Inaktivierer ebenfalls nach rund 9 Stunden, etwa 7 Halbwertszeiten, unterschritten sein, wie eine einfache Rechnung zeigt. Wegen der kurzen Halbwertszeit ist daher alle neun bis zwölf Stunden die volle Dosis zu geben. Bei Langsam-Inaktivierern ist die Gabe von 10 mg/kg pro 24 h ausreichend, doch ist die Gefahr einer Kumulation nicht von der Hand zu weisen. Verstärkt werden könnte diese Gefahr bei Gabe des Kombinationspräparates ohne Dosisreduzierung der einzelnen Pharmaka wegen der Verlängerung der Eliminierungsgeschwindigkeit. Für das Kombinationspräparat (Isoprodian^R; Zusammensetzung: INH 350 mg, PTH 350 mg, DDS 100 mg) wird eine Dosierung von einmal täglich 1 Dragee vorgeschlagen für ein Körpergewicht zwischen 50 und 80 kg, also 4 bis 7 mg INH bzw. PTH/ kg. Diese Dosierung kann aufgrund des synergistischen, tuberkulostatischen Effektes der Dreierkombination in vitro (URBANCZIK, persönl. Mitteilung, Veröffentlichung in Vorb.) und der Halbwertszeitverlängerung unterstützt werden. Gegenüber einem starren Dosierungsschema wäre aber in jedem Fall einer individuelle Dosierung entsprechend der INH-Halbwertszeit den Vorzug zu geben, dies vermeidet ein Absinken unter die minimale Hemmkonzentration, bzw. Kumulation.

3.5 Nebenwirkungen der Pharmaka

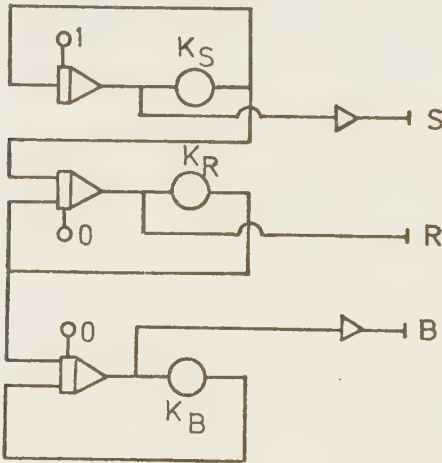
Nebenwirkungen bei der Medikation sind lediglich beim Dreierpräparat zu vermerken, daher können sie auf kein spezielles Pharmakon zurückgeführt werden. Bei drei Probanden traten stärkeres Unwohlsein, Übelkeit, Schwindel etwa 1 - 3 h nach Medikamentengabe auf, also etwa zur Zeit des Blutspiegelmaximums. Eine Korrelation zur absoluten Höhe des Spiegels war nicht festzustellen.

3.6 Simulierung am Analogrechner

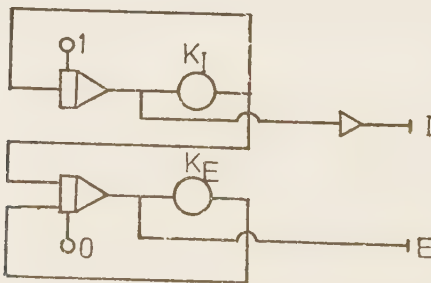
3.6.1 Die Schaltungen der Simulationsmodelle

Aufgrund der Differentialgleichungen in 3.3.1 und 3.3.2 (Gleichungen 1, 2, 5, 6, 7) wurden folgende Schaltungen am Analogrechner durchgeführt:

Schaltplan des BATEMAN-Modelles:



Schaltplan des NEISS-Modelles:



Die Modellrechnung am Analogrechner (FRÖMMING, LIPPOLD und GARRET, 1967) wurde durchgeführt unter Rückgriff auf die graphische Auswertung der Blutspiegelkurve. Durch Extrapolation auf den Zeitpunkt Null des Kurvenanstiegs (bei verzögertem Kurvenanstieg nicht identisch mit dem Zeitpunkt Null der Medikamentengabe) wurde Y_0 , die fiktive Anfangskonzentration, bestimmt. Die Anfangsbedingung des Rechners (initial condition IC), $IC = 1$ (Vollausschlag auf der X-Achse des XY-Schreibers), wurde auf das extrapolierte Y_0 eingestellt, die Zeitachse wurde so geeicht, daß 25 sec. Maschinenzeit 8 Stunden Realzeit entsprach. Der Zeitfaktor ist also 3.13. Nach Annäherung der Kurve an die gemessenen Punkte ergibt sich für die Geschwindigkeitskonstanten aus den Potentionmeterwerten P: $k = P \times 3.13 \text{ (h}^{-1}\text{)}$ und damit die Halbwertszeit

$$T_{1/2} = \frac{0.639}{3.13 \times P} \text{ (h)}$$

3.6.2 Simulierte Plasmaspiegel

Nach Feststellung der Anwendbarkeit der BATEMAN-Funktion soll die Simulierung der Blutspiegelkurven am Rechner der Bestätigung der Modellvorstellung der Quantifizierung der Geschwindigkeitskonstanten dienen. Letztere wurden bereits mit Hilfe graphischer Verfahren aus den experimentellen Kurven in genügender Genauigkeit aus dem Eliminierungsteil ermittelt.

Zur Simulierung muß eine graphische Auswertung gemäß des BATEMAN-Modells vorhergehen zur Ermittlung der fiktiven Anfangskonzentration, die erst die Simulierung ermöglicht. Die Simulierung läßt daher keine Entscheidung zwischen verschiedenen Modellen zu, sondern sie fußt auf quantitativen Annahmen, die erst durch bestimmte Modellannahmen gewonnen werden. Diese Simu-

lierung stellt nun im Resorptionsteil der vorliegenden Kurven nur eine grobe Vereinfachung, teils sogar Verfälschung dar, so daß sie insgesamt als Kompromiß über Resorptions- und Eliminierungsteil erfolgen muß. Dies aber geht zu Lasten der Genauigkeit der Eliminierungshalbwertszeit. Einige Kurven, z.B. bei VP 1, waren mit den gewählten Modellen am Rechner überhaupt nicht zu simulieren, ohne ihrem Verlauf Gewalt anzutun. In der folgenden Tabelle (Tab. 6) sind die Reaktionsgeschwindigkeiten in Form der Reaktionshalbwertszeiten T in Stunden aufgeführt:

Tab. 6

VP	Präparat	$T_S(N)$	$T_R(N) / T_I(B)$	$T_E(N,B)$	
1	PTH		0.38	1.27	B
2	INH		0.63	0.53	B
		0.35	0.20	0.49	N
	INH + PTH/DDS	0.5	0.60	0.85	N
	PTH		0.20	1.34	B
	PTH + DDS		0.21	1.65	B
3	INH		0.20	0.86	B
	INH + PTH/DDS		0.35	1.25	B
4	INH		0.20	1.70	B
	INH + PTH/DDS		0.35	1.95	B
		0.2	0.47	1.70	N
5	INH		0.64	0.85	B
	INH + PTH/DDS		0.63	0.98	B
6	INH		0.45	1.70	B
	INH + PTH/DDS		0.41	2.60	B
		0.2	0.45	2.60	N
	PTH		0.36	1.43	B
		0.245	0.30	1.45	N
	PTH + INH/DDS		0.57	2.35	B
		0.29	0.54	2.59	N
7	INH		0.35	2.60	B
	INH + PTH/DDS		0.35	2.60	B
	PTH		0.19	1.30	B
8	PTH		0.28	0.89	B
	PTH + INH/DDS		0.21	1.22	B

(N = NEISS, B = BATEMAN,

Indices: B: I = Invasion, E = Elimination

N: S = Substratkompartiment, R = Resorptionskompartiment, E wie oben)

Vergleicht man die Werte in Tabelle 6 mit den graphisch ermittelten Halbwertszeiten (Tab. 3 und 4), so sieht man die große Diskrepanz der Werte, lediglich bei VP 1, VP2 (PTH, PTH + INH/DDS), VP 6, VP 7 liegen die Werte wenigstens grob angenähert, wenngleich sie ebenfalls niedriger bleiben.

Bestätigt wird aber auf jeden Fall ausnahmslos die Verlängerung der Halbwertszeiten im Kombinationspräparat um durchschnittlich 0.4 h, eine auffallende Übereinstimmung trotz der methodischen Mängel der Simulierung.

Zur Anwendung des NEISS-Modelles ist auf die Übereinstimmung der Eliminierungshalbwertszeiten mit denen des BATEMAN-Modelles zu verweisen. Der Vorteil des Modelles liegt in der den realen Verhältnissen angenäherten Form des Resorptionsteils. Die Geschwindigkeit des Übergangs vom Substratkompartiment in das Resorptionskompartiment ist sehr schnell, damit nähert sich das lineare Dreikompartimentsystem sehr dem Zweikompartimentsystem (BATEMAN) an. In einigen Fällen (VP 6) ist der Verlauf der simulierten Kurve so, daß auf das T_0 der BATEMAN-Funktion ganz verzichtet werden kann, die Kinetik daher zeitlich mit der Medikamentengabe beginnt und der Resorptionsverlauf mit seinem langsamen Abheben von der Null-Achse wirklichkeitsgemäß abgebildet wird.

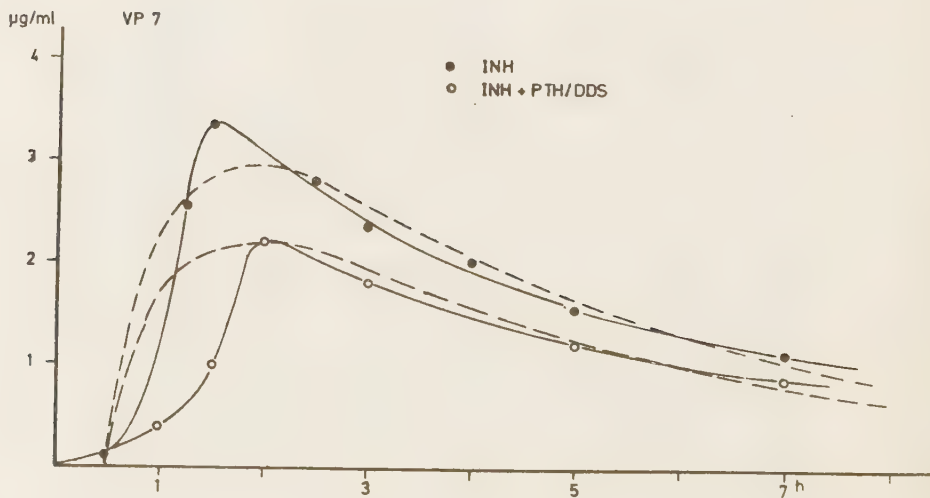
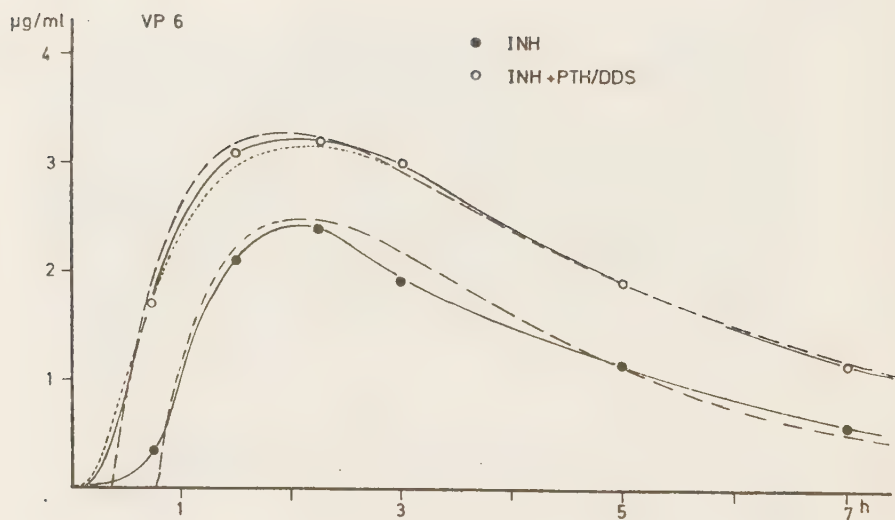


Abb. 15: Beispiele der Simulation am Analogrechner.

Durchgezogene Linie: Blutspiegelverlauf,

Gestrichelte Linie: durch BATEMAN-Modell simuliert,

Punktierte Linie: durch NEISS-Modell simuliert.

Zusammenfassung

Es wurden die Plasmaspiegel von acht Probanden nach oraler Gabe von jeweils 3.3 mg/kg INH, PTH und Kombination INH + PTH + DDS, untersucht und intraindividuell verglichen. Es gibt Hinweise auf Resorptionsbegünstigung des INH im Kombinationspräparat. Die Verteilung im Körper ist rasch und vollständig. Die Maxima der Plasmaspiegel streuen ohne Korrelation bei INH zwischen 1 und 4 ug/ml Plasma, bei PTH zwischen 0.5 und 2 ug/ml, meist um 1 ug/ml Plasma. Die Plasmaspiegel der Kombinationspräparate liegen meist nach der 4. Stunde über denen der Einzelpräparate, der Sieben-Stunden-Wert ist mit einer Ausnahme regelmäßig erhöht. Durch Anwendung des BATEMAN-Modelles wurde die Eliminierungsgeschwindigkeit unter Beachtung eines Verhältnisses der Invasions- zur Eliminationsgeschwindigkeit von mindestens 5 : 1 ermittelt. Die INH-Halbwertszeit variiert bei den Versuchspersonen zwischen 1.0 und 3.4 h und bestätigt die gut bekannte Einteilung in Schnell- und Langsam-Inaktivierer. Die PTH-Halbwertszeiten liegen zwischen 1.2 und 2h. Diese Halbwertszeiten verlängern sich bei Gabe der Dreierkombination ohne Ausnahme, die des INH um 0.49 h (0.36 - 0.8 h), die des PTH um 0.825 (0.5 - 1.3 h). Es besteht die Möglichkeit der Konkurrenz beider Substrate um dasselbe metabolisierende Enzym oder der kompetitiven Hemmung eines substratspezifischen Enzyms durch das andere Substrat. Die fiktive Anfangskonzentration am Zeitpunkt T_0 der BATEMAN-Kinetik ist für INH 3.5 ug/ml, für PTH 1.45 ug/ml, ohne Korrelation zu Einzel- oder Kombinationspräparat. Daraus läßt sich auf die Bioavailability schließen, sie beträgt für INH 1, für PTH 0.45. Die Fläche unter der Konzentrationskurve bis zur 7. Stunde zeigt trotz der Abhängigkeit von verschie-

denen Variablen, wie Resorptionsverlauf, Maximum etc. eindeutig einen Trend zu größerer Fläche unter der Blutspiegelkurve nach Gabe des Kombinationspräparates. Die Blutspiegel wurden am Analogrechner simuliert mit Hilfe zweier Modellsysteme. Die erhaltenen Halbwertszeiten sind niedriger als die graphisch ermittelten, zeigen aber im Vergleich zwischen einzelner und kombinierter Gabe ebenfalls die höhere Halbwertszeit des Kombinationspräparates. Der Resorptionsverlauf ließ sich in einigen Fällen durch das NEISS-Modell gut darstellen.

5. English Summary

The plasma levels of eight young women measured after oral application of 3.3 mg/kg body weight of INH, PTH and combined INH + PTH + DDS each, have been examined and intraindividually compared. There are indications for accelerated resorption of INH in the combined dose. The distribution in the body is fast and complete. The maxima of plasma levels are reached after 1 - 2 hours and as to INH, they vary between 1 and 4 ug/ml, as to PTH, between 0.5 and 2 ug/ml; mostly they are around 1 ug/ml. Most of the levels of the combined doses exceed those of the single ones from the fourth hour onwards, in all cases this happened up from the seventh hour. Utilizing the BATEMAN-model the half life period of elimination is determined considering a minimum relationship of 5 : 1 of the rate of invasion in comparison to that of elimination. The half-times of INH vary between 1 and 3.4 hours and confirm the well-known classification into slow and fast activators. The half-times of PTH range between 1.2 and 2 hours. All half-times are extended by the combined dose without any exception. The difference is 0.49 h (0.3 - 0.8 h) for INH and 0.835 h (0.5 - 1.3 h) for PTH. A competitive inhibition of the metabolizing enzymes by the other substrate could be possible. The fictive initial concentration at the moment T_0 of the BATEMAN-kinetics has an average value of 3.5 ug/ml for INH and 1.45 for PTH in any kind of dose, from which one can conclude a constant bioavailability of 1 for INH and of 0.45 for PTH. The area under the curve (AUC) of concentration up to the 7th hour shows the tendency to a greater area under the curve of the combined dose in spite of the individually different resorption, maximum etc. The plasma levels were simulated by means of the analog computer on the basis of two different model systems. The half times

attained have a considerably lower value than those determined graphically, but they regularly show also the longer half times of the combined dose. The slope of resorption could be well approximated in some cases by the NEISS-model.

Literatur

- BELL, J.C. und RIEMENSNIER Amer. Rev. Tuberc.76,152(1957)
- BENNET, W.M. et al. J. Am. med. Assoc.244, 1468(1970)
- BERCEA, O. und BONCLOCAT, N. Arzneim. Forsch.20, 241 (1970)
- DOST, F., Der Blutspiegel. Thieme, Leipzig (1953)
- DOST, F., Klin. Wschr. 36, 655 (1958)
- DYMOND, L.D., RUSSEL W. Clin. Chim.Acta 27, 513 (1970)
- ELLARD, G.A. et al. Biochem. J. 126, 449 (1972)
- FROMMING, LIPPOLD und GARRET Mitt. Dtsch. Pharmaz.Ges. 41
205 (1967)
- GLADTKE, E. und von HATTINGBERG, H.B. Pharmakokinetik,
Springer-Verlag Berlin-Heidelb.-N.Y.(1973)
- JEANES, C.W.I. et al. Canad. med.Assoc.J. 109, 483,(1973)
- KUTT, H., et al. Neurology 16, 594 (1966)
- MORSE, W.C. und WIER J.A. Amer. Pract. 7, 1600 (1956)
- PETERS, J.H. Am.Rev.resp.Dis. 81,485 (1960)
- PETERS, J.H. Am.Rev.resp.Dis. 82,153 (1960)
- PETERS, U. et al. Dtsch.Med.Wschr. 99, 2381(1974)
- PÜTTERS, J. Arzneim.Forsch.14,Heft 11,
1198 (1964)
- REMMER, H. Naunyn-Schmiedebergs,Arch.exp.Path.Pharmak.
235, 279 (1973)
- TIITINEN, H. et al. Am.Rev.resp. Dis. 108,375(1973)
- WALTER,A.M. und HEILMEYER,L. Antibiotika-Fibel,
Thieme Verlag Stuttg. (1965)

Lebenslauf

Am 8. Dezember 1946 wurde ich als Sohn des Landgerichtsdirektors, Dr. Bernhard Hülsmann, und Frau Traudl, geb. Sattler in Diez, Lahn geboren. Ich besuchte von 1953 bis 1957 die katholische Volksschule in Koblenz und von 1957 bis 1966 das Humanistische Görres-Gymnasium in Koblenz, wo ich das Abitur ablegte. Von 1966 bis 1968 studierte ich Medizin bis zum Physikum an der Universität des Saarlandes, anschließend ab 1968 Chemie im Hauptfach an der Ludwig-Maximilian-Universität in München, wo ich 1972 die Diplomhauptprüfung bestand. An der chemischen Dissertation arbeite ich zur Zeit noch. Gleichzeitig studierte ich ab 1972 Medizin in den klinischen Semestern und arbeitete an meiner medizinischen Dissertation unter Prof. Blaha. Das Staatsexamen werde ich im Dezember 1975 abgelegt haben .

